

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xyrem 500 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine vsebuje 500 mg natrijevega oksibata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Peroralna raztopina je bistra do rahlo opalescentna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje narkolepsije s katapleksijo pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih, starejših od 7 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko uvede in ga vodi le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem narkolepsije. Zdravniki morajo strogo upoštevati kontraindikacije, opozorila in previdnostne ukrepe.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek natrijevega oksibata je 4,5 g/dan, razdeljen na dva enaka odmerka po 2,25 g/odmerek. Odmerek je treba titrirati s povečevanjem ali zmanjševanjem v korakih po 1,5 g/dan (t. j. 0.75 g/odmerek) do ustreznega učinka, ki temelji na učinkovitosti in bolnikovem prenašanju zdravila (glejte poglavje 4.4), in sicer do največjega odmerka 9 g/dan, razdeljenega na dva enaka odmerka po 4,5 g/odmerek. Priporočljivo je, da med posameznimi povečanji odmerka preteče najmanj eden do dva tedna. Odmerka 9 g/dan ne smemo prekoračiti zaradi možnega pojava hudih simptomov pri odmerkih 18 g/dan ali več (glejte poglavje 4.4).

Enkratnih odmerkov po 4,5 g ne smemo dati bolniku, razen če je bil bolnikov odmerek že prej titriran do tega odmerka.

Če se natrijev oksibat in valproat uporabljata sočasno (glejte poglavje 4.5), je priporočljivo zmanjšanje odmerka natrijevega oksibata za 20 %. Priporočljivi začetni odmerek natrijevega oksibata, če se ga uporablja sočasno z valproatom, je 3,6 g/dan, ki se ga vzame peroralno, razdeljenega na dva enaka odmerka, približno 1,8 g. Če je sočasna uporaba upravičena, je treba spremljati bolnikov odziv in prenašanje ter odmerek ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Xyrem

Učinki ob prekinitvi zdravljenja z natrijevim oksibatom niso bili sistematično ovrednoteni v nadzorovanih kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik prekine zdravljenje z zdravilom za več kot 14 zaporednih dni, je treba odmerek ponovno titrirati od najmanjšega odmerka.

Posebne populacije

Starejši

V času jemanja natrijevega oksibata je treba starejše bolnike skrbno spremljati zaradi možnih motenj v motoričnih in/ali kognitivnih funkcijah (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Pri vseh bolnikih z jetrno okvaro mora biti začetni odmerek za polovico manjši, odgovor na postopno povečanje odmerka pa je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Pri vseh bolnikih z ledvično okvaro je treba upoštevati priporočilo za zmanjšanje vnosa natrija (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Mladostniki in otroci, starejši od 7 let, s telesno maso najmanj 15 kg:

Zdravilo Xyrem se daje peroralno dvakrat na noč. Priporočila za odmerjanje so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1: Začetni odmerek in titracija natrijevega oksibata za pediatrične bolnike

Telesna masa bolnika	Začetni skupni dnevni odmerek (v 2 deljenih odmerkih)*	Režim titracije (do kliničnega učinka)	Priporočeni največji skupni dnevni odmerek
15 kg–< 20 kg	≤ 1 g/dan	≤ 0,5 g/dan/teden	0,2 g/kg/dan
20 kg–< 30 kg	≤ 2 g/dan	≤ 1 g/dan/teden	
30 kg–< 45 kg	≤ 3 g/dan	≤ 1 g/dan/teden	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/dan	≤ 1,5 g/dan/teden	9 g/dan

*Pred spanjem in 2,5 do 4 ure kasneje. Otrokom, ki spijo več kot 8 ur na noč, se natrijev oksibat lahko daje med spanjem, medtem ko je otrok v postelji, v dveh enako razdeljenih odmerkih 2,5 do 4 ure narazen.

Odmerek je treba postopoma titrirati do učinka glede na učinkovitost in prenašanje (glejte poglavje 4.4). Med povečevanjem odmerka se priporoča najmanj en do dva tedna. Priporočila za odmerke natrijevega oksibata (začetni odmerek, režim titracije in največji odmerek) za pediatrične bolnike temeljijo na telesni masi. Zato je treba bolnikom redno preverjati telesno maso, še posebej med titracijo, da se zagotovi dajanje ustreznega odmerka natrijevega oksibata.

Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo manj kot 45 kg, je priporočeni največji skupni dnevni odmerek 0,2 g/kg/dan. Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 45 kg ali več, je največji skupni dnevni odmerek 9 g/dan.

Pri sočasni uporabi natrijevega oksibata in valproata (glejte poglavje 4.5) se priporoča zmanjšanje odmerka natrijevega oksibata za 20 %, npr. 4,8 g/dan namesto 6 g/dan.

Varnost in učinkovitost natrijevega oksibata pri otrocih, mlajših od 7 let, nista bili ugotovljeni, zato natrijev oksibat ni priporočen za otroke, mlajše od 7 let. Otroci s telesno maso do 15 kg ne smejo prejemati natrijevega oksibata.

Način uporabe

Zdravilo Xyrem mora bolnik vzeti peroralno tik pred spanjem in nato spet 2,5 ure do 4 ure kasneje. Priporočljivo je, da sta oba odmerka zdravila Xyrem pripravljena istočasno, pred odhodom v posteljo.

Zdravilo Xyrem je namenjeno uporabi z graduirano merilno injekcijsko brizgo in z dvema 90 ml odmernima mericama z zaporkama, varnima za otroke. Vsak odmerjeni odmerek zdravila Xyrem mora biti pred jemanjem odmerjen v merici in razredčen s 60 ml vode.

Ker hrana značilno zmanjša biološko uporabnost natrijevega oksibata, morajo odrasli in pediatrični bolniki jesti vsaj nekaj ur (2–3) preden vzamejo prvi odmerek zdravila Xyrem tik pred spanjem. Odrasli in pediatrični bolniki morajo zdravilo jemati vedno ob enakem času glede na obroke hrane. Odmerek naj bolnik zaužije v roku 24 ur od časa priprave, v nasprotnem primeru naj odmerek zavrže.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo depresijo.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo sukcinat-semialdehid-dehidrogenaze.

Bolniki, ki se zdravijo z opiodi ali barbiturati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Xyrem lahko sproži respiratorno depresijo.

Respiratorna depresija in depresija centralnega živčnega sistema

Natrijev oksibat lahko sproži depresijo dihanja. Bolnike je treba pred zdravljenjem oceniti glede apneje v spanju, pri odločanju za zdravljenje pa je potrebna previdnost. Apnejo in respiratorno depresijo so opazili pri teščih, zdravih osebah po enkratnem vnosu 4,5 g (dvakratni priporočeni začetni odmerek). Pri spremljanju zdravila po prihodu na trg so poročali, da lahko uporaba natrijevega oksibata pri bolnikih povzroči občutek dušenja med spanjem. Bolnike je treba vprašati po znakih, povezanih z zaviranjem centralnega živčnega sistema ali dihanja. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z že obstoječimi boleznimi dihal. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati glede znakov respiratorne depresije. Zaradi povečanega tveganja za apnejo med spanjem se mora bolnike z ITM (BMI) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ med jemanjem natrijevega oksibata skrbno spremljati.

Približno 80 % bolnikov, ki so med kliničnimi preskušnji prejeli natrijev oksibat, je jemalo tudi stimulanse centralnega živčnega sistema. Ni znano, ali je to ponoči vplivalo na dihanje. Pred povečanjem odmerka natrijevega oksibata (glejte poglavje 4.2) se morajo zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, zavedati, da se sindrom apneje v spanju pojavi pri do 50 % bolnikov z narkolepsijo.

- *Benzodiazepini*
Zaradi možnosti povečanja tveganja za nastanek respiratorne depresije se je treba izogibati sočasni uporabi benzodiazepinov in natrijevega oksibata.
- *Alkohol in zaviralci centralnega živčnega sistema*
Pri sočasni uporabi alkohola ali katerega koli zaviralca centralnega živčnega sistema z natrijevim oksibatom se lahko okrepijo zaviralni učinki natrijevega oksibata na centralni živčni sistem. Bolnike je zato treba opozoriti na nevarnost uporabe alkohola skupaj z natrijevim oksibatom.
- *Zaviralci gama-hidroksibutirat (GHB) dehidrogenaze*
Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z valproatom ali drugimi zaviralci GHB dehidrogenaze je potrebna previdnost, saj so opazili farmakokinetične in farmakodinamične interakcije pri sočasni uporabi natrijevega oksibata in valproata (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba upravičena, je treba prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2). Dodatno je treba skrbno spremljati bolnikov odziv in prenašanje ter odmerek ustrezno prilagoditi.

- *Topiramata*

Pri sočasni uporabi natrijevega oksibata s topiramatom so poročali o kliničnih opažanjih kome in povečanju plazemske koncentracije GHB.

Bolnike je treba opozoriti na nevarnost uporabe topiramata skupaj z natrijevim oksibatom (glejte poglavje 4.5).

Možnost zlorabe in odvisnost

Natrijev oksibat, ki je natrijeva sol GHB, je učinkovina, ki zavira centralni živčni sistem in za katero je dobro znana možnost zlorabe. Pred zdravljenjem mora zdravnik ovrednotiti bolnikovo anamnezo ali dovzetnost za zlorabo zdravila. Take bolnike se mora redno spremljati in v primeru suma zlorabe zdravljenje z natrijevim oksibatom prekiniti.

O primerih odvisnosti so poročali pri prepovedani uporabi GHB v pogostih, ponavljajočih se odmerkih (18 do 250 g/dan), ki presegajo terapevtsko območje odmerkov. Čeprav ni jasnih dokazov o pojavu odvisnosti pri bolnikih, ki jemljejo natrijev oksibat v terapevtskih odmerkih, te možnosti ne moremo izključiti.

Bolniki s porfirijo

Uporaba natrijevega oksibata ni varna pri bolnikih s porfirijo, saj so študije na živalih ali v *in vitro* sistemih pokazale porfirogeni učinek zdravila.

Nevropsihiatrični dogodki

V času zdravljenja z natrijevim oksibatom se lahko pri bolnikih pojavi zmedenost, zato je v tem primeru potrebno v celoti ovrednotiti njihovo stanje in razmisliti o uvedbi ustreznih ukrepov za vsakega posameznika. Pojavijo se lahko tudi drugi nevropsihiatrični dogodki, vključno z anksioznostjo, psihozo, paranojo, halucinacijami in agitacijo. Če se pri bolnikih, ki se zdravijo z natrijevim oksibatom, pojavijo motnje mišljenja, vključno z mislimi, da bi storili nasilna dejanja (vključno škodovati drugim) in/ali nenormalno vedenje, je treba njihovo stanje natančno in takoj ovrednotiti.

Če se pri bolnikih, ki se zdravijo z natrijevim oksibatom, pojavi depresija, je treba njihovo stanje natančno in takoj ovrednotiti. Bolnike z afektivnimi motnjami (vključno z depresijo, tesnobo in bipolarno motnjo), s poskusom samomora in psihozami v anamnezi je treba spremljati še posebej natančno zaradi možnosti pojava simptomov depresije in/ali samomorilnih misli v času jemanja natrijevega oksibata. Pri hudi depresiji je natrijev oksibat kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Če se med zdravljenjem z natrijevim oksibatom pojavi inkontinenca seča ali blata, mora zdravnik, ki je predpisal zdravilo, razmisliti o dodatnih preiskavah, s katerimi bo izključil drugo etiologijo stanja.

Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli natrijev oksibat, so poročali o hoji v spanju. Ni jasno, ali so nekatere ali vse od teh epizod povezane s pravim somnambulizmom (parasomnija, ki se pojavi v času spanja NREM) ali pa z drugo specifično boleznijo. Pri vsakem bolniku, ki hodi v spanju, je treba upoštevati tveganje za poškodbo ali samopoškodbo ter epizode hoje v spanju v celoti ovrednotiti in razmisliti o sprejetju ustreznih ukrepov.

Pediatrična populacija:

Spremljanje med fazo titracije

Bolnikovo prenašanje zdravila, zlasti glede morebitnih znakov centralnega živčnega sistema in respiratorne depresije, je treba med titracijo skrbno spremljati z vsakim povečanjem odmerka. Skrbno spremljanje mora vključevati opazovanje otrokovega dihanja po zaužitju natrijevega oksibata s strani staršev/skrbnikov, da ocenijo, ali je v prvih dveh urah prisotna kakršna koli nenormalnost pri dihanju, na primer hropeče dihanje, apneja v spanju ali cianoza ustnic/obraza. Če se opazi nenormalnosti pri dihanju, je treba poiskati zdravniško pomoč. Če se po prvem odmerku opazi kakršne koli nenormalnosti, se drugega odmerka ne sme dati. Če se ne opazi nobene nenormalnosti, se drugi odmerek lahko da. Drugi odmerek se ne sme dati prej kot 2,5 ure ali pozneje kot 4 ure po prvem

odmerku. V posameznih primerih, npr. če je negotovo, da lahko starši/skrbniki izvajajo skrbno nadzorovanje, kot je opisano, uporaba natrijevega oksibata ni priporočljiva, razen če je mogoče organizirati zdravniški nadzor zdravljenja.

Če ste v dvomih glede dajanja odmerka, odmerka ne dajajte ponovno, da zmanjšate tveganje za preveliko odmerjanje.

Izguba telesne mase

Zmanjšanje telesne mase je pogosto pri bolnikih, ki se zdravijo z natrijevim oksibatom (glejte poglavje 4.8). Pri pediatričnih bolnikih je pomembno, da se njihovo telesno maso preverja v rednih intervalih, še posebej med titracijo odmerka, da se zagotovi dajanje ustreznega odmerka natrijevega oksibata (glejte poglavje 4.2).

Nevropsihiatrični dogodki

Pri otrocih in mladostnikih je treba pred začetkom zdravljenja z natrijevim oksibatom še posebej previdno oceniti morebitno samomorilno ali depresivno stanje (glejte poglavje 4.8) in spremljati morebitne z zdravljenjem povezane dogodke.

Alkohol in zaviralci centralnega živčnega sistema

Glede na tveganje za vnos alkohola med mladostniki je treba opozoriti, da lahko alkohol dodatno poveča zaviralne učinke natrijevega oksibata na centralni živčni sistem in dihala pri otrocih – mladostnikih, ki jemljejo natrijev oksibat (glejte poglavje 4.5).

Vnos natrija

To zdravilo vsebuje 182,24 mg natrija na 1 g odmerka natrijevega oksibata, kar je enako 9,11 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Največji dnevni odmerek tega zdravila je enak 82 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO.

Zdravilo Xyrem velja za zdravilo z veliko vsebnostjo natrija. To je treba še posebej upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z majhnim vnosom soli.

Priporočilo o zmanjšanju vnosa natrija je treba še posebej upoštevati pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem, hipertenzijo ali z zmanjšanim delovanjem ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.9).

Starejši

Izkušnje z uporabo natrijevega oksibata pri starejših bolnikih so zelo omejene, zato je potrebno starejše bolnike v času jemanja natrijevega oksibata skrbno spremljati zaradi možnih motenj v motoričnih in/ali kognitivnih funkcijah.

Bolniki z epilepsijo

Pri bolnikih, ki so se zdravili z natrijevim oksibatom, so opazili epileptične napade. Varnost in učinkovitost uporabe natrijevega oksibata pri bolnikih z epilepsijo nista bili ugotovljeni, zato njegova uporaba ni priporočljiva.

Povratno delovanje in odtegnitveni sindrom

Učinki ob prekinitvi zdravljenja z natrijevim oksibatom niso bili sistematično ovrednoteni v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Pri nekaterih bolnikih se lahko ob prekinitvi zdravljenja z natrijevim oksibatom spet začne pojavljati katapleksija in to z večjo pogostnostjo, kar pa je lahko tudi posledica običajne spremenljivosti bolezni. Čeprav izkušnje iz kliničnih preskušanj z uporabo natrijevega oksibata v terapevtskih odmerkih pri bolnikih z narkolepsijo/katapleksijo niso dale jasnih dokazov o odtegnitvenem sindromu, so v redkih primerih po prekinitvi zdravljenja z GHB poročali o pojavu nespečnosti, glavobola, občutka tesnobe, omotičnosti, motenj spanja, zaspanosti, halucinacijah in psihotičnih motnjah.

Izobraževalno gradivo

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, in bolniki/skrbniki bodo v pomoč pri seznanjanju s pomembnimi informacijami o zdravilu Xyrem prejeli izobraževalno gradivo. V gradivu bo še posebej poudarjeno,

da je treba pri pediatričnih bolnikih opraviti začetno oceno bolnika glede rasti in zmožnosti učenja ter da je treba o vseh neželenih učinkih in vedenjskih spremembah (socialnih spremembah ter spremembah učenja) poročati otrokovemu zdravniku.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi alkohola z natrijevim oksibatom se lahko okrepijo zaviralni učinki natrijevega oksibata na centralni živčni sistem. Bolnike je zato treba opozoriti na nevarnost uporabe alkoholnih pijač skupaj z natrijevim oksibatom.

Natrijevega oksibata se ne sme uporabljati skupaj s sedativno delujočimi hipnotiki ali drugimi zaviralci centralnega živčnega sistema.

Sedativno delujoči hipnotiki

Pri zdravih odraslih v študijah medsebojnega delovanja niso ugotovili nobenih farmakokinetičnih interakcij med natrijevim oksibatom (v enkratnem odmerku 2,25 g) in lorazepamom (v enkratnem odmerku 2 mg) in zolpidemijevim tartratom (v enkratnem odmerku 5 mg). Povečano zaspanost so opazili po sočasni uporabi natrijevega oksibata (2,25 g) in lorazepama (2 mg). Farmakodinamične interakcije z zolpidemom niso ocenili. Kadar se višje odmerke, do 9 g/dan natrijevega oksibata, kombinira z višjimi odmerki hipnotikov (znotraj razpona priporočenih odmerkov) se farmakodinamičnih interakcij povezanih s simptomi depresije centralnega živčnega sistema in/ali respiratorne depresije ne more izključiti (glejte poglavje 4.3).

Tramadol

Pri zdravih odraslih v študiji medsebojnega delovanja niso ugotovili nobene farmakokinetične/farmakodinamične interakcije med natrijevim oksibatom (v enkratnem odmerku 2,25 g) in tramadolom (v enkratnem odmerku 100 mg). Kadar se višje odmerke, do 9 g/dan natrijevega oksibata, kombinira z višjimi odmerki opioidov (znotraj razpona priporočenih odmerkov) se farmakodinamičnih interakcij povezanih s simptomi depresije centralnega živčnega sistema in/ali respiratorne depresije ne more izključiti (glejte poglavje 4.3).

Antidepresivi

Pri zdravih odraslih v študijah medsebojnega delovanja niso ugotovili nobenih farmakokinetičnih interakcij med natrijevim oksibatom (v enkratnem odmerku 2,25 g) in antidepresivi protriptilinijevega klorida (v enkratnem odmerku 10 mg) in duloksetina (60 mg v stanju dinamičnega ravnovesja). Ko so primerjali sam natrijev oksibat (2,25 g) in natrijev oksibat (2,25 g) skupaj z duloksetinom (60 mg v stanju dinamičnega ravnovesja) niso opazili nobenega dodatnega učinka na zaspanost. Za zdravljenje katapleksije se uporabljajo tudi antidepresivi. Možnosti aditivnega učinka antidepresivov in natrijevega oksibata ni mogoče izključiti. Pri sočasni uporabi natrijevega oksibata in tricikličnih antidepresivov je pogostnost neželenih učinkov povečana.

Modafinil

Pri zdravih odraslih v študiji medsebojnega delovanja niso ugotovili nobenih farmakokinetičnih interakcij med natrijevim oksibatom (v enkratnem odmerku 4.5 g) in modafinilom (v enkratnem odmerku 200 mg). V kliničnih študijah narkolepsije je približno 80 % bolnikov prejelo natrijev oksibat sočasno s stimulansom centralnega živčnega sistema. Ni znano ali je to vplivalo na dihanje ponoči.

Omeprazol

Sočasna uporaba z omeprazolom nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko natrijevega oksibata, zato odmerjanja natrijevega oksibata ni treba prilagoditi pri sočasni uporabi z zaviralci protonske črpalke.

Ibuprofen

Študije medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih odraslih niso pokazale farmakokinetičnih interakcij med natrijevim oksibatom in ibuprofenom.

Diklofenak

Študije medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih odraslih niso pokazale farmakokinetičnih interakcij med natrijevim oksibatom in diklofenakom. Psihometrični testi so pokazali, da je sočasna uporaba natrijevega oksibata in diklofenaka pri zdravih prostovoljcih poslabšala pomanjkanje pozornosti, ki ga povzroči uporaba samo zdravila Xyrem.

Zaviralci dehidrogenaze GHB

Ker se natrijev oksibat presnavlja z dehidrogenazo GHB, obstaja tveganje za medsebojno delovanje z zdravili, ki spodbujajo ali zavirajo ta encim (npr. valproat, fenitoin ali etosuksimid) (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba natrijevega oksibata (6 g na dan) in valproata (1250 mg na dan) je povzročila povečanje sistemske izpostavljenosti natrijevega oksibata za približno 25 %, brez signifikantne spremembe v C_{max} . Učinka na farmakokinetiko valproata niso opazili. Farmakodinamični učinki, vključno z motnjami v kognitivni funkciji in zaspanosti, so bili večji pri sočasni uporabi kot pri posamični uporabi katerega koli od obeh zdravila. Če je sočasna uporaba upravičena, je treba spremljati bolnikov odziv in prenašanje ter po potrebi prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Topiramatom

Pri sočasni uporabi natrijevega oksibata s topiramatom ne smemo izključiti možnih farmakodinamičnih in farmakokinetičnih interakcij, saj so poročali o kliničnih opažanjih kome in povečanju plazemske koncentracije GHB pri bolnikih, ki so jemali natrijev oksibat skupaj s topiramatom (poglavje 4.4).

In vitro študije na združenih humanih jetrnih mikrosomih kažejo, da natrijev oksibat ne zavira značilno aktivnosti humanih izoencimov (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih niso pokazale teratogenosti, v študijah na podganah in kuncih pa so opazili vpliv na smrtnost zarodkov (glejte poglavje 5.3).

Podatki dobljeni iz omejenega števila nosečnic, ki so bile izpostavljene natrijevemu oksibatu v prvem trimesečju nosečnosti nakazujejo na možnost povečanega tveganja spontanih splavov. Do danes ni na voljo nobenih drugih ustreznih epidemioloških podatkov. Omejeni podatki od bolnic v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti niso pri uporabi natrijevega oksibata pokazali nobenih malformacij ali toksičnosti za plod/novorojenčka.

Uporaba natrijevega oksibata v času nosečnosti ni priporočljiva.

Dojenje

Natrijev oksibat in/ali njegovi metaboliti se izločajo v materino mleko. Pri dojenčkih, katerih matere so bile izpostavljene natrijevemu oksibatu, so opazili spremembe vzorca spanja, ki so lahko skladne z učinki natrijevega oksibata na živčni sistem. Natrijev oksibat se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu natrijevega oksibata na plodnost ni. Študije na samcih in samicah podgan pri odmerkih do 1000 mg/kg/dan GHB niso pokazale neželenih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Natrijev oksibat ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Vsaj 6 ur po aplikaciji natrijevega oksibata bolniki ne smejo izvajati aktivnosti, ki zahtevajo popolno mentalno budnost ali motorično koordinacijo, kot je upravljanje s stroji ali vožnja.

Kadar bolniki prvič začnejo z jemanjem natrijevega oksibata, morajo biti izjemno previdni pri vožnji avtomobila, upravljanju s težkimi stroji ali izvajanju drugih aktivnosti, ki bi lahko bile nevarne ali zahtevajo popolno mentalno budnost, dokler ne vedo, ali ima zdravilo nekaj vpliva na njih tudi naslednji dan.

Pri pediatričnih bolnikih se zdravnikom in staršem ali skrbnikom svetuje, da je v primeru, če razmerje med dnevnim odmerkom in telesno maso preseže 0,1 g/kg/dan, čakalni čas lahko daljši od 6 ur, odvisno od občutljivosti posameznika.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Klinične študije

Varnostni profil je bil v študijah pri odraslih in pediatričnih študijah kvalitativno enak.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri odraslih, so bili omotičnost, navzea in glavobol, ki se vsi pojavljajo pri 10 % do 20 % bolnikov. Najresnejši neželeni učinki so poskus samomora, psihoza, depresija dihanja in konvulzije.

Pri odraslih je bila učinkovitost in varnost natrijevega oksibata za zdravljenje simptomov narkolepsijeugotovljena v štirih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih z vzporednimi skupinami pri bolnikih z narkolepsijo s katapleksijo, razen v enem preskušanju, kjer katapleksija ni bila pogoj za vključitev v študijo. Dve študiji faze 3 in ena študija faze 2 (dvojno slepe, z vzporednimi skupinami, nadzorovane s placebom) so bile izvedene za oceno indikacije natrijevega oksibata za fibromialgijo pri odraslih. Poleg tega so izvedli randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane, navzkrižne študije o medsebojnem delovanju zdravil z ibuprofenom, diklofenakom in valproatom pri zdravih odraslih osebah in so povzete v poglavju 4.5.

Izkušnje po začetku trženja zdravila

Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah, obstajajo še neželeni učinki v okviru izkušenj po začetku trženja zdravila. Ni vedno mogoče zanesljivo oceniti pogostnosti njihove incidence pri obravnavani populaciji.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po MedDRA podatkovni bazi glede na organske sisteme.

Ocena pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Infekcijske in parazitske bolezni

pogosti: nazofaringitis, sinusitis

Bolezni imunskega sistema

občasni: preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje

pogosti: anoreksija, zmanjšan apetit

neznana: dehidracija, povečan apetit

Psihiatrične motnje

pogosti: depresija, katapleksija, anksioznost, neobičajne sanje, stanje zmedenosti, dezorientiranost, nočne more, hoja v spanju, motnja spanja, nespečnost, srednja nespečnost, živčnost

občasni: poskus samomora, psihoza, paranoja, halucinacije, neobičajno mišljenje, agitacija, zgodnja nespečnost

neznana: razmišljanje o samomoru, morilske misli, agresivnost, evforično razpoloženje, s spanjem povezana motnja hranjenja, panični napad, manija/bipolarna motnja, blodnje, bruksizem, razdražljivost in povečan libido.

Bolezni živčevja

zelo pogosti: omotičnost, glavobol

pogosti: paraliza v spanju, somnolenca, tremor, motnje ravnotežja, motnje pozornosti, hipoestezija, parestezija, sedacija, disgevizija

občasni: mioklonus, amnezija, sindrom nemirnih nog

neznana: konvulzija, izguba zavesti, diskinezija

Očesne bolezni

pogosti: zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti: vrtoglavica

neznana: tinitus

Srčne bolezni

pogosti: palpitacije

Žilne bolezni

pogosti: hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: dispneja, smrčanje, zamašitev nosu

neznana: depresija dihanja, apneja med spanjem, občutek dušenja

Bolezni prebavil

zelo pogosti: navzea (pogostnost navzee je večja pri ženskah kot pri moških)

pogosti: bruhanje, diareja, bolečina v zgornjem delu trebuha

občasni: inkontinenca blata

neznana: suha usta

Bolezni kože in podkožja

pogosti: hiperhidroza, izpuščaji

neznana: urtikarija, angioedem, seboreja

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: artralgiya, mišični spazmi, bolečine v hrbtu

Bolezni sečil

pogosti: nočna enureza, inkontinenca urina

neznana: polakisurija/nujna potreba po uriniranju, nokturija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: astenija, utrujenost, občutek opitosti, periferni edem

Preiskave

pogosti: povišan krvni tlak, zmanjšanje telesne mase

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih *pogosti: padec*

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri nekaterih bolnikih se ob prekinitvi zdravljenja z natrijevim oksibatom lahko katapleksija začne pojavljati z večjo pogostnostjo, kar pa je lahko tudi posledica običajne spremenljivosti bolezni. Čeprav izkušnje iz kliničnih preskušanj z uporabo natrijevega oksibata v terapevtskih odmerkih pri bolnikih z narkolepsijo/katapleksijo niso dale jasnih dokazov o odtegnitvenem sindromu, so v redkih primerih po prekinitvi zdravljenja z GHB poročali o pojavu neželenih učinkov, kot so nespečnost, glavobol, občutek tesnobe, omotičnost, motnje spanja, somnolenca, halucinacije in psihotične motnje.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji sta bili učinkovitost in varnost natrijevega oksibata za zdravljenje narkolepsije s simptomi katapleksije ugotovljeni v dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji faze 2/3 z randomizirano odtegnitvijo.

V študiji pri otrocih in mladostnikih so bili najpogosteje poročani z zdravljenjem povezani neželeni učinki enureza (18,3 %), navzea (12,5 %), bruhanje (8,7 %), zmanjšanje telesne mase (8,7 %), zmanjšan apetit (6,7 %), glavobol (5,8 %) in omotica (5,8 %). Poročali so tudi o neželenih učinkih zdravila, kot so samomorilne misli (1 %) in akutna psihoza (1 %) (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5).

Pri nekaterih otrocih, starih med 7 in < 18 let, je spremljanje v obdobju trženja zdravila pokazalo, da so natrijev oksibat prenehali jemati zaradi nenormalnega vedenja, agresije in sprememb razpoloženja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Informacije o znakih in simptomih, povezanih s prevelikim odmerjanjem natrijevega oksibata, so omejene. Večina podatkov izvira iz prepovedane uporabe GHB. Natrijev oksibat je natrijeva sol GHB. Učinke, povezane z odtegnitvenim sindromom, so opazili pri odmerkih zunaj terapevtskega območja.

Simptomi

Pri bolnikih se pokažejo različne stopnje zožene zavesti, ki lahko hitro prehajajo med zmedenim, agitiranim bojevitim stanjem z ataksijo in komo. Opazimo lahko tudi bruhanje (tudi ob zmanjšani zavesti), diaforezo, glavobol in motnje v psihomotoričnih spretnostih. Poročali so tudi o zamegljenem vidu. Pri večjih odmerkih so opazili poglobljeno komo, pa tudi acidozo. Poročali so tudi o mioklonusu in tonično-kloničnih konvulzijah. Na voljo so tudi poročila o kompromisu med hitrostjo in globino dihanja ter o življenje ogrožajoči depresiji dihanja, ki zahteva intubacijo in ventilacijo. Opazili so tudi Cheyne-Stokesovo dihanje in apnejo. Nezavest lahko spremljata bradikardija in hipotermija, pa tudi mišična hipotonija z intaktnimi kitnimi refleksi. Bradikardija se odziva na intravensko aplikacijo atropina. Pri sočasni uporabi infuzije NaCl so poročali o primerih hipernatriemije z metabolično alkalozo.

Zdravljenje

Izpiranje želodca je lahko primerno, če sumimo na sočasno zaužitje drugih snovi. Zaradi bruhanja, ki se lahko pojavi v stanju motene zavesti, je potreben ustrezen položaj bolnika (levi lateralni ležeči položaj) in zaščita prehodnosti dihalnih poti z intubacijo. Čeprav je lahko refleks bruhanja pri

bolnikih v globoki komi odsoten, pa lahko tudi nezavestni bolniki postanejo agresivni pri intubaciji in je treba razmisliti o hitri zaporedni indukciji (brez uporabe sedativa).

Pri uporabi flumazenila ni pričakovati reverzibilnosti zaviralnih učinkov natrijevega oksibata na centralni živčni sistem. Dokazi za priporočilo uporabe naloksona pri zdravljenju prevelikega odmerjanja GHB niso zadostni. Pri prevelikem odmerjanju natrijevega oksibata niso preučevali uporabe hemodialize in drugih oblik odstranjevanja zdravila zunaj telesa, vendar so o njej poročali v primerih acidoze zaradi prevelikega odmerjanja GHB. Zaradi hitre presnove natrijevega oksibata pa ti ukrepi morda niso upravičeni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje
Oznaka ATC: N07XX04

Natrijev oksibat je zaviralec centralnega živčnega sistema, ki zmanjša prekomerno dnevno zaspanost in katapleksijo pri bolnikih z narkolepsijo ter spremeni arhitekturo spanja tako, da zmanjša prekinitev nočnega spanja. Natančen mehanizem, preko katerega natrijev oksibat doseže učinek, ni znan, menijo pa, da natrijev oksibat deluje preko pospeševanja počasnih (delta) valov spanja in ojačenja spanja ponoči. Natrijev oksibat, apliciran pred nočnim spanjem, podaljša fazi spanja 3 in 4 ter poveča latenco spanja, medtem ko zmanjša pogostnost pojavljanja faze REM ob začetku spanja (SOREMP - sleep onset REM period). Vpleteni so lahko tudi drugi mehanizmi, ki jih bo potrebno še pojasniti. Na podlagi baze podatkov iz kliničnih preskušanj je več kot 80 % bolnikov sočasno jemalo stimulanse.

Odrasli

Učinkovitost natrijevega oksibata za zdravljenje simptomov narkolepsije je bila dokazana v štirih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih v vzporednih skupinah (1., 2., 3. in 4. preskušanje) pri bolnikih z narkolepsijo s katapleksijo, razen pri 2. preskušanju, kjer katapleksija ni bila pogoj za vključitev v študijo. Sočasna uporaba stimulansov je bila dovoljena v vseh preskušanjih (razen v aktivni fazi zdravljenja pri 2. preskušanju); antidepresivi so bili ukinjeni pred aktivnim zdravljenjem v vseh preskušanjih, razen v 2. preskušanju. V vsakem preskušanju je bil dnevni odmerek razdeljen v dva enaka odmerka. Prvi odmerek so bolniki vsako noč vzeli tik pred spanjem, drugega pa 2,5 do 4 ure kasneje.

Preglednica 2 Pregled izvedenih kliničnih preskušanj z uporabo natrijevega oksibata za zdravljenje narkolepsije

Preskušanje	Primarna učinkovitost	Število preiskovancev	Sekundarna učinkovitost	Trajanje	Aktivno zdravljenje in odmerek (g/dan)
1. preskušanje	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/arhitektura spanja/ katapleksija/dremeži/FO SQ	8 tednov	natrijev oksibat 4,5–9
2. preskušanje	EDS (MWT)	231	Arhitektura spanja/ ESS/CGIc/dremeži	8 tednov	natrijev oksibat 6–9 modafinil 200–600 mg
3. preskušanje	katapleksija	136	EDS (ESS)/CGIc/dremeži	4 tedni	natrijev oksibat 3–9
4. preskušanje	katapleksija	55	Nič	4 tedni	natrijev oksibat 3–9

EDS – čezmerna dnevna zaspanost; ESS – Epworthova lestvica zaspanosti; MWT – preskus budnosti; dremeži – število nenačrtovanih dremežev čez dan; CGIc – celostni klinični odziv; FOSQ – reprezentativni rezultati vprašalnika o spanju

Prvo preskušanje je vključevalo 246 bolnikov z 1-tedenskim titracijskim obdobjem. Primarno merilo učinkovitosti so bile spremembe v pretirani dnevni zaspanosti, ki so bile izmerjene z Epworthovo lestvico zaspanosti (ESS), in sprememba celotne resnosti bolnikovih simptomov narkolepsije, ki jo je preiskovalec ocenil z uporabo lestvice celostnega kliničnega odziva (CGI-c).

Preglednica 3 Pregled ESS pri 1. preskušanju

Epworthova lestvica zaspanosti (ESS; območje 0-24)				
odmerek [g/dan (št)]	začetno stanje	končno stanje	mediana spremembe glede na začetno stanje	sprememba glede na začetno stanje v primerjavi s placebom (vrednost 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

Preglednica 4 Pregled CGI-c pri 1. preskušanju

Celostni klinični odziv (CGI-c)		
odmerek [g/dan (št)]	Bolniki z odzivom* število (%)	sprememba glede na začetno stanje v primerjavi s placebom (vrednost 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

* Podatke CGI-c so analizirali z določanjem bolnikov z odzivom, to so tisti, ki se jim je stanje zelo veliko ali veliko izboljšalo.

V 2. preskušanju so primerjali učinke peroralne uporabe natrijevega oksibata, modafinila in natrijevega oksibata + modafinila s placebom pri zdravljenju dnevne zaspanosti zaradi narkolepsije. Med 8-tedenskim dvojno slepim preskušanjem so bolniki jemali modafinil ali placebo v ekvivalentnem odmerku. Ekvivaletni odmerek natrijevega oksibata ali placeba je bil prve 4 tedne 6 g/dan, nadaljnje 4 tedne pa so ga povečali na 9 g/dan. Primarno merilo učinkovitosti je bila čezmerna dnevna zaspanost, ki je bila izmerjena z objektivnim odzivom pri preskusu budnosti (MWT).

Preglednica 5 Pregled MWT pri 2. preskušanju

2. PRESKUŠANJE				
odmerek	začetno stanje	končno stanje	mediana spremembe glede na začetno stanje	končno stanje v primerjavi s placebom
placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
natrijev oksibat (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
natrijev oksibat + modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

V 3. preskušanje je bilo vključenih 136 bolnikov z narkolepsijo, ki so imeli na začetku zmerno do hudo katapleksijo (mediana je bila 21 napadov katapleksije na teden). Primarno merilo učinkovitosti je bila pri tem preskušanju pogostnost kataplektičnih napadov.

Preglednica 6 Pregled rezultatov pri 3. preskušanju

odmerek	število preiskovancev	kataplektični napadi		
		začetno stanje	mediana spremembe glede na začetno stanje	sprememba glede na začetno stanje v primerjavi s placebom (vrednost p)
3. preskušanje		mediana napadi/teden		
placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/dan	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/dan	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/dan	33	23,5	-16	0,0008

V 4. preskušanje je bilo vključenih 55 bolnikov z narkolepsijo, ki so v odprti študiji že prej 7 do 44 mesecev prejeli natrijev oksibat. Bolniki so randomizirano nadaljevali zdravljenje z natrijevim oksibatom v enakem odmerku ali s placebom. Četrto preskušanje je bilo specifično namenjeno oceni nadaljnje učinkovitosti natrijevega oksibata pri dolgotrajnem zdravljenju. Primarno merilo učinkovitosti je bila pri tem preskušanju pogostnost kataplektičnih napadov.

Preglednica 7 Pregled rezultatov pri 4. preskušanju

obravnavana skupina	število preiskovancev	kataplektični napadi		
		začetno stanje	mediana spremembe glede na začetno stanje	sprememba glede na začetno stanje v primerjavi s placebom (vrednost p)
preskušanje 4				
		mediana napadi/dva tedna		
placebo	29	4,0	21,0	–
natrijev oksibat	26	1,9	0	p < 0,001

V 4. preskušanju je bil odgovor številčno podoben pri bolnikih, ki so jemali odmerke 6 do 9 g/dan, pri odmerkih, manjših od 6 g/dan, pa pri bolnikih niso opazili učinka.

Pediatrična populacija

Učinkovitost natrijevega oksibata pri pediatričnih bolnikih z narkolepsijo s katapleksijo je bila ugotovljena v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem multicentričnem preskušanju z randomizirano odtegnitvijo.

Ta študija je pokazala klinično učinkovitost natrijevega oksibata pri zdravljenju katapleksije in prekomerne dnevne zaspanosti (EDS) pri narkolepsiji pri pediatričnih preiskovancih.

63 bolnikov je bilo randomiziranih v populacijo za ugotavljanje učinkovitosti, v kateri je bil primarni cilj študije učinkovitosti v tem preskušanju sprememba števila tedenskih napadov katapleksije med zadnjima dvema tednoma obdobja stabilnega odmerka in dvojno slepem obdobju.

V dvojno slepem obdobju je bila mediana (Q1, Q3) sprememb od izhodišča (tj. zadnja 2 tedna obdobja stabilnega odmerka) v tedenskem številu napadov katapleksije 12,71 (3,44, 19,77) pri bolnikih, randomiziranih na placebo, in 0,27 (–1,00, 2,50) pri bolnikih, randomiziranih na natrijev oksibat.

Preglednica 8 Povzetek izidov študije 13-005 pri otrocih/mladostnikih

Obravnavana skupina	Število bolnikov	Tedensko število napadov katapleksije (mediana)		
		Izhodišče (tj. zadnja 2 tedna obdobja stabilnega odmerka)	Dvojno slepo obdobje	Sprememba glede na izhodišče
placebo	32	4,67	21,25	12,71
natrijev oksibat	31	3,50	3,77	0,27
p-vrednost				< 0,0001

Ko so bile za primarni cilj študije opravljene analize podskupin po starostnih skupinah (7-11 let in 12-17 let), so bili opaženi podobni rezultati. Med dvojno slepim obdobjem zdravljenja je bila pri preiskovancih, starih od 7 do 11 let, randomiziranih na placebo mediana (Q1, Q3) spremembe tedenskega števila napadov katapleksije glede na izhodišče 18,32 (7,58, 35,75) in 0,13 (–1,15, 2,05) pri preiskovancih, randomiziranih na natrijev oksibat ($p < 0,0001$). Med dvojno slepim obdobjem zdravljenja je bila pri preiskovancih, starih od 12 do 17 let, randomiziranih na placebo mediana (Q1,

Q3) spremembe tedenskega števila napadov katapleksije glede na izhodišče 9,39 (1,08, 16,12) in 0,58 (–0,88, 2.58) pri preiskovancih, randomiziranih na natrijev oksibat ($p = 0,0044$).

Med dvojno slepim obdobjem zdravljenja je bila mediana (Q1, Q3) spremembe sekundarnega cilja študije (sprememba rezultatov ESS) glede na izhodišče (ki se je pojavila ob 3. obisku – konec obdobja stabilnega odmerka) na Epworthovi lestvici zaspanosti za otroke in mladostnike (ESS-CHAD) 3,0 (1,0, 5,0) pri preiskovancih, randomiziranih na placebo, in 0,0 (–1,0, 2,0) pri preiskovancih, randomiziranih na natrijev oksibat. Primerjava spremembe ranga glede na izhodišče med zdravljenji je bila statistično pomembna ($p = 0,0004$), analizirana z modeliranjem ANCOVA, ki vsebuje zdravljenje kot faktor in vrednost ranga izhodiščne vrednosti kot sopspremenljivko. Preiskovanci, randomizirani na placebo, so imeli v povprečju višji rezultat ESS (CHAD) ob izhodišču v primerjavi s tistimi, ki so prejeli natrijev oksibat.

Preglednica 9 Povzetek rezultatov ESS (CHAD) dvojno slepega obdobja zdravljenja (populacija učinkovitosti)

Obravnavana skupina	Število bolnikov	Sprememba v rezultatu ESS (CHAD) (mediana)		
		Izhodišče (obisk 3, konec obdobja s stabilnim odmerkom)	Konec dvojno slepega obdobja zdravljenja (obisk 4)	Sprememba glede na izhodišče
placebo	32	11,0	12,0	3,0
natrijev oksibat	31	8,0	9,0	0,0
p-vrednost				0,0004

Okrajšave: ESS (CHAD) = Epworthova lestvica zaspanosti za otroke in mladostnike

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Natrijev oksibat se po peroralnem jemanju hitro in skoraj popolnoma absorbira; absorpcija je po obroku z veliko vsebnostjo maščob zakasnjena in zmanjšana. Izloča se v največji meri s pomočjo presnove, biološka razpolovna doba je 0,5 do 1 ure. Farmakokinetika je nelinearna; površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) v odvisnosti od časa se po podvojitvi odmerka iz 4,5 g na 9 g poveča za 3,8-krat. Pri ponavljajočih se odmerkih se farmakokinetika ne spremeni.

Absorpcija: Po peroralnem jemanju se natrijev oksibat hitro absorbira z absolutno biološko uporabnostjo okoli 88 %. Po peroralni aplikaciji odmerka 9 g, razdeljenega na dva enaka odmerka, ki ju bolnik prejme v razmiku 4 ur, je bila povprečna največja plazemska koncentracija pri prvem maksimumu 78 $\mu\text{g/ml}$, pri drugem pa 142 $\mu\text{g/ml}$. V osmih farmakokinetičnih študijah je bil povprečni čas za doseg največje plazemske koncentracije (T_{max}) med 0,5 ure in 2 urama. Po peroralnem jemanju se plazemske koncentracije natrijevega oksibata povečajo več kot le sorazmerno glede na odmerek. Enkratnih odmerkov večjih od 4,5 g niso preučevali. Pri dajanju natrijevega oksibata takoj po obroku z veliko vsebnostjo maščob je prišlo do zakasnjene absorpcije (povprečen T_{max} se je podaljšal iz 0,75 ure na 2,0 uri) ter do zmanjšanja največje plazemske koncentracije (C_{max}) za 58 % (povprečna vrednost) in sistemske izpostavljenosti zdravila (AUC) za 37 %.

Porazdelitev: Natrijev oksibat je hidrofilna spojina s povprečnim navideznim volumnom porazdelitve 190–384 ml/kg. V območju koncentracij natrijevega oksibata med 3 in 300 $\mu\text{g/ml}$ ga je manj kot 1 % vezanega na plazemske beljakovine.

Biotransformacija: Študije na živalih so pokazale, da je presnova glavna pot izločanja natrijevega oksibata, kjer v ciklusu trikarboksilnih kislin (Krebsov ciklus) nastajata ogljikov dioksid in voda, ki sekundarno nastajata tudi z β -oksidacijo. Primarna pot vključuje citosolni z NADP^+ povezan encim,

dehidrogenazo GHB, ki katalizira pretvorbo natrijevega oksibata v sukcinat-semialdehid, ki se nato biotransformira v jantarno kislino z encimom sukcinat-semialdehid-dehidrogenaza. Jantarna kislina vstopa v Krebsov cikel, kjer se presnavlja do ogljikovega dioksida in vode. Drugi mitohondrijski oksidoreduktazni encim transhidrogenaza prav tako katalizira pretvorbo sukcinat-semialdehida ob prisotnosti α -ketoglutarata. Alternativna pot biotransformacije vključuje β -oksidacijo preko 3,4-dihidroksibutirata do acetil-CoA, ki prav tako vstopa v cikel trikarboksilnih kislin, kjer nastajata ogljikov dioksid in voda. Aktivnih presnovkov niso zaznali.

In vitro študije z združenimi humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da natrijev oksibat v koncentracijah do 3 mM (378 μ g/ml) ne zavira značilno aktivnosti humanih izoenzimov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A. Te koncentracije so bistveno večje kot koncentracije, dosežene pri terapevtskih odmerkih.

Izločanje: Očistek natrijevega oksibata je skoraj v celoti posledica biotransformacije do ogljikovega dioksida, ki se izloča z izdihanim zrakom. V povprečju se manj kot 5 % nespremenjenega zdravila pri ljudeh izloči s sečem v 6 do 8 urah po odmerku. Izločanje z blatom je zanemarljivo.

Posebne populacije

Starejši: Pri omejenem številu bolnikov, starejših od 65 let, se farmakokinetika natrijevega oksibata v primerjavi s farmakokinetiko pri bolnikih, mlajših od 65 let, ni razlikovala.

Pediatrična populacija:

Glavne farmakokinetične značilnosti natrijevega oksibata pri pediatričnih preiskovancih so enake kot v farmakokinetičnih študijah natrijevega oksibata pri odraslih.

Pri otrocih in odraslih preiskovancih, ki so prejeli enak odmerek mg/kg, so profili koncentracije v plazmi podobni (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara: Ker ledvice nimajo pomembne vloge pri izločanju natrijevega oksibata, farmakokinetična študija pri bolnikih z ledvično disfunkcijo ni bila izvedena. Ni pričakovati, da bi imelo delovanje ledvic vpliv na farmakokinetiko natrijevega oksibata.

Jetrna okvara: Natrijev oksibat je podvržen izraziti predsistemi (prvi prehod preko jeter) presnovi. Po enkratnem peroralnem odmerku 25 mg/kg so vrednosti AUC pri bolnikih s cirozo dvakrat večje, navidezni peroralni očistek pa se zmanjša z 9,1 pri zdravih preiskovancih na 4,5 ml/min/kg pri razredu A (bolniki brez ascitesa) in na 4,1 ml/min/kg pri razredu C (bolniki z ascitesom). Biološka razpolovna doba izločanja je bila značilno daljša pri bolnikih iz razreda C in A kot pri preiskovancih iz kontrolne skupine (srednja vrednost $t_{1/2}$ 59 in 32 proti 22 minutam). Začetni odmerek je potrebno prepoloviti pri vseh bolnikih z jetrno okvaro, odziv pri povečanju odmerka pa skrbno spremljati (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Vpliva rase na presnovo natrijevega oksibata niso ovrednotili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri dajanju ponavljajočih se odmerkov natrijevega oksibata podganam (90 dni in 26 tednov) in psom (52 tednov) niso odkrili nobenih pomembnih dejstev na področju klinične kemije ter mikro- in makropatologije. Klinični znaki, povezani z zdravljenjem, so bili povezani predvsem s sedacijo, zmanjšanim uživanjem hrane in sekundarnimi spremembami telesne mase, spremembami pri pridobivanju telesne mase ter s spremembami mase organov. Stopnja izpostavljenosti, pri kateri ni bilo opaziti učinka, je bila pri podgani in psu manjša (~50 %) kot pri ljudeh. V *in vitro* in *in vivo* analizah natrijev oksibat ni bil mutagen in klastogen.

Gamabutirolakton (GBL), predzdravilo GHB, so preizkušali pri izpostavljenostih, ki so podobne pričakovanim izpostavljenostim pri človeku (1,21–1,64-krat). V nacionalnem programu toksičnosti (NTP - National Toxicology Program) so ga klasificirali kot nekancerogenega pri podganah ter kot nezanesljivo kancerogenega pri miših, kjer se je rahlo povečala pogostnost feokromocitoma, kar pa je bilo zaradi velike smrtnosti v skupini z velikimi odmerki težko interpretirati. Pri študijah kancerogenosti pri podganah niso ob uporabi oksibata našli nobenih z zdravilom povezanih tumorjev.

GHB ni imel vpliva na parjenje, splošno plodnost ali parametre semena ter ni povzročal toksičnosti za zarodek in plod pri podganah, izpostavljenih odmerkom do 1000 mg/kg/dan (1, 64-kratnik izpostavljenosti pri človeku, izračunan glede na živali, ki niso breje). V času laktacije je bila pri živalih F₁, ki so prejemale velike odmerke, povečana perinatalna smrtnost, srednja vrednost mase mladičev pa zmanjšana. Povezanosti omenjenih učinkov na razvoj s toksičnostjo zdravila za samice niso mogli ugotoviti. Pri kuncih so opazili majhno toksičnost zdravila za zarodek.

V 10-tedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki je bila izvedena pri juvenilnih podganah, zdravljenih od 21. do 90. dne po skotitvi, je natrijev oksibat povzročil neželene učinke, vključno s smrtjo v prvem tednu zdravljenja, ko so bile živali stare od 21 do 27 dni, kar ustreza približno 3–4 letom starosti pri otrocih. Pri izpostavljenostih, manjših od pričakovanih pri pediatričnih bolnikih, se je v skladu s pričakovano farmakologijo pojavila akutna toksičnost, pred umrljivostjo pa so se pojavili klinični znaki, povezani z natrijevim oksibatom (bradipneja, globoko dihanje, zmanjšana aktivnost, nekoordinirana hoja, okvarjen refleks usmerjanja). Razlog za to relativno močnejšo toksičnost v prvem tednu zdravljenja ni povsem jasen. Morda je povezana z dejstvom, da se zdi, da je sistemska izpostavljenost pri mladih živalih večja kot pri starejših juvenilnih podganah. Vzrok je lahko tudi večja občutljivost mladičev na natrijev oksibat v primerjavi s starejšimi juvenilnimi in odraslimi podganami in/ali razvoj tolerance. Opazili so tudi zmanjšano telesno maso in uživanje hrane podobno kot pri odraslih z dodatnimi respiratornimi znaki (globoko in počasno dihanje). Natrijev oksibat ni imel neželenih učinkov na rast in razvoj do ravni izpostavljenosti, ki so od 2- do 4-krat večje od pričakovane izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku pri pediatričnih preiskovancih (200 mg/kg/dan pri pediatričnih preiskovancih s telesno maso, manjšo od 45 kg, ali 9 g/dan pri pediatričnih preiskovancih s telesno maso \geq 45 kg).

Študije razlikovanja zdravil so pokazale, da GHB povzroči edinstven stimulus, ki je različen od drugih, čeprav je v nekaterih pogledih podoben tistim, ki jih povzročajo alkohol, morfin in določena gabamimetično delujoča zdravila. Študije samoaplikacije pri podganah, miših in opicah so dale nasprotnoče si rezultate, medtem ko so lahko toleranco na GHB in navzkrižno toleranco z alkoholom in baklofenom pri glodalcih jasno pokazali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

prečiščena voda
jabolčna kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

Po prvem odprtju: 90 dni.

Po redčenju v odmernih mericah je treba zdravilo porabiti v 24 urah.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za shranjevanje zdravila po prvem odprtju glejte poglavje 6.3

Za shranjevanje zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo

180 ml raztopine v rjavi, ovalni 240 ml PET plastenki, zapečateni s plastično folijo in zaprti z zaporko, varno za otroke iz HDPE/polipropilena z notranjim vložkom iz stisnjene lepenke.

Ena škatla vsebuje eno plastenko, adapter, ki se pritisne v plastenko, graduiran merilni pripomoček (polipropilenska injekcijska brizga), dve polipropilenski odmerni merici in dve HDPE navojni zaporki, varni za otroke.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/05/312/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 13. oktober 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 08. september 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pripraviti izobraževalni program za zdravilo Xyrem in s tem zagotoviti, da bodo zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo Xyrem, seznanjeni z odmerjanjem zdravila Xyrem in pomembnimi tveganji. Obsežen program sestavlja pet komponent :

- Kontrolni seznam za zdravstvene delavce (obrazec za začetek zdravljenja in kontrolne preglede): zdravnike opomni, da preverijo naslednje:
 - a. kontraindikacije, opozorila in previdnostne ukrepe v SmPC in še posebej poudari, da lahko zdravilo Xyrem povzroči depresijo CŽS in depresijo dihanja, da lahko alkohol potencira depresijo CŽS in da je pri zdravilu Xyrem znana možnost zlorabe.

- b. pri pediatričnih bolnikih: višino, telesno maso, učenje, socialno in psihiatrično vedenje.
- Pogosto zastavljena vprašanja za bolnike (prejme bolnik): odgovori na nekatera vprašanja, ki jih bolnik morda ima glede jemanja zdravila Xyrem.
 - Navodila za dajanje natrijevega oksibata za bolnike (prejme bolnik): bolnikom zagotovi informacije v zvezi uporabo zdravila Xyrem
 - Vodnik za uporabo zdravila Xyrem za pediatrične bolnike in njihove skrbnike: zagotovi informacije o varni uporabi in ravnanju z natrijevim oksibatom.
 - Opozorilna kartica za bolnike (prejme bolnik): bolnike in skrbnike, zdravnike opomni glede pomembnih varnostnih informacij v povezavi z uporabo zdravila Xyrem.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je vzpostavil sistem nadzorovane distribucije, ki poveča že obstoječi nadzor zdravila Xyrem ter s tem doseže populacijo bolnikov z narkolepsijo, medtem ko zmanjšuje tveganje, da bi zdravilo Xyrem prišlo do tistih, ki ga želijo zlorabiti.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI
Škatla in plastenka

1. IME ZDRAVILA

Xyrem 500 mg/ml peroralna raztopina
natrijev oksibat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 500 mg natrijevega oksibata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Velika vsebnost natrija – za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 plastenka po 180 ml peroralne raztopine

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prvem odprtju je treba zdravilo porabiti v 90 dneh.
Po redčenju v odmernih mericah je treba zdravilo porabiti v 24 urah.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/05/312/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Xyrem 500 mg/ml (samo za škatlo)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xyrem 500 mg/ml peroralna raztopina natrijev oksibat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xyrem in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xyrem
3. Kako jemati zdravilo Xyrem
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xyrem
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xyrem in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Xyrem vsebuje učinkovino natrijev oksibat. Zdravilo Xyrem deluje tako, da okrepi nočni spanec, čeprav natančen mehanizem delovanja ni znan.

Zdravilo Xyrem se uporablja za zdravljenje narkolepsije s katapleksijo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 7 let.

Narkolepsija je motnja spanja, ki lahko vključuje napade spanja v času, ko je človek običajno buden, lahko pa se pojavijo tudi katapleksija, paraliza v spanju, halucinacije in slabo spanje. Katapleksija je nenaden pojav šibkosti mišic ali paralize mišic, ne da bi bolnik ob tem izgubil zavest. Pojavi se kot odgovor na nenadno čustveno reakcijo, kot so jeza, strah, veselje, smeh ali presenečenje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xyrem

Ne jemljite zdravila Xyrem

- če ste alergični na natrijev oksibat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate zmanjšano delovanje encima sukcinat-semialdehid-dehidrogenaze (redka presnovna bolezen);
- če imate hudo depresijo;
- če se zdravite z opioidi ali barbiturati.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Xyrem se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z dihanjem ali s pljuči (in predvsem, če ste zelo debeli), ker lahko zdravilo Xyrem sproži težave z dihanjem;
- če imate ali ste imeli depresijo, samomorilne misli, tesnobo, psihozo (duševno motnjo, ki lahko vključuje halucinacije, nepovezan govor ali neorganizirano in vznemirjeno vedenje) ali bipolarno motnjo;

- če imate srčno popuščanje, hipertenzijo (visok krvni tlak), težave z jetri ali ledvicami, ker bo morda treba prilagoditi odmerke;
- če ste že kdaj zlorabljali zdravila;
- če imate epilepsijo, saj v tem primeru uporaba zdravila Xyrem ni priporočljiva;
- če imate porfirijo (redka presnovna bolezen).

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, o tem pred uporabo zdravila Xyrem obvestite svojega zdravnika.

Če v času jemanja zdravila Xyrem začnete močiti posteljo in imate inkontinenco (tako seča kot tudi blata), ste zmedeni, imate halucinacije, epizode hoje v spanju ali motnje mišljenja, morate o tem takoj obvestiti zdravnika. Čeprav so ti učinki le občasni, so takrat, ko se pojavijo, običajno blagi do zmerni.

Če ste starejši, bo zdravnik natančno spremljal vaše stanje, da bo ugotovil, ali ima zdravilo Xyrem pri vas želeni učinek.

Pri zdravilu Xyrem je dobro znana možnost zlorabe. Primeri odvisnosti so se pojavili pri prepovedani uporabi natrijevega oksibata.

Preden boste začeli z jemanjem zdravila Xyrem in medtem, ko ga boste jemali, vas bo zdravnik vprašal, če ste že kdaj zlorabili katerokoli zdravilo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Xyrem lahko jemljejo mladostniki in otroci, starejši od 7 let, če tehtajo več kot 15 kg.

Zdravila Xyrem ne smejo jemati otroci, mlajši od 7 let ali lažji od 15 kg.

Če ste otrok ali mladostnik, bo zdravnik redno spremljal vašo telesno maso.

Medtem ko zdravnik prilagaja odmerek, kar lahko traja več tednov, morajo starši/skrbniki v prvih 2 urah po zaužitju natrijevega oksibata pozorno spremljati otrokovo dihanje, da preverijo, ali obstajajo kakšne nenormalnosti pri dihanju, na primer kratke prekinitve dihanja med spanjem, glasno dihanje ter ali so ustnice in obraz modrikasto obarvani. Če opazite nenormalnost pri dihanju, je treba poiskati zdravniško pomoč in o tem čim prej obvestiti zdravnika. Če opazite kakršne koli nenormalnosti po prvem odmerku, drugega odmerka ne smete dati. Če ne opazite nobene nenormalnosti, lahko daste drugi odmerek. Drugi odmerek se ne sme dati prej kot 2,5 ure ali pozneje kot 4 ure po prvem odmerku.

Če ste ali ste bili potrjeni, še posebej, če se počutite zelo žalostni ali ste izgubili zanimanje za življenje, je pomembno, da to poveste zdravniku ali skrbniku.

Druga zdravila in zdravilo Xyrem

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Xyrem ne smete jemati skupaj z zdravili, ki sprožijo spanje in z zdravili, ki zmanjšajo dejavnost centralnega živčnega sistema (centralni živčni sistem vključuje možgane in hrbtenjačo).

Prav tako obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete naslednja zdravila:

- zdravila, ki povečajo dejavnost centralnega živčnega sistema
- antidepresive
- zdravila, ki jih lahko telo presnavlja podobno kot natrijev oksibat (npr. valproat, fenitoin ali etosuksimid, ki se uporabljajo za zdravljenje krčev)
- topiramet (uporablja se za zdravljenje epilepsije)

- Če jemljete valproat, vam bo moral zdravnik dnevni odmerek zdravila Xyrem prilagoditi (glejte poglavje 3), ker se lahko pojavijo interakcije.

Če jemljete valproat, bo treba prilagoditi dnevni odmerek zdravila Xyrem (glejte poglavje 3), saj lahko vodi do interakcij z valproatom.

Zdravilo Xyrem skupaj z alkoholom

V času jemanja zdravila Xyrem ne smete uživati alkoholnih pijač, ker se lahko povečajo učinki zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Manjše število nosečnic je v nekem obdobju nosečnosti jemalo zdravilo Xyrem in nekaj od njih je imelo spontan splav. Tveganje jemanja zdravila Xyrem med nosečnostjo ni znano, zato njegova uporaba pri nosečnicah in ženskah, ki želijo zanositi ni priporočljiva.

Bolnice, ki jemljejo zdravilo Xyrem, ne smejo dojiti, ker je znano, da Xyrem prehaja v materino mleko. Pri dojenčkih, katerih matere so bile izpostavljene natrijevemu oksibatu, so opazili spremembe vzorca spanja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Xyrem bo vplivalo na vas pri vožnji ali upravljanju z orodji ali stroji. Vsaj 6 ur po jemanju zdravila Xyrem ne vozite avtomobila, ne upravljajte s težkimi stroji ter ne izvajajte aktivnosti, ki so nevarne ali zahtevajo mentalno budnost. Od takrat, ko boste prvič začeli jemati zdravilo Xyrem, pa dokler ne boste ugotovili, ali zdravilo pri vas naslednji dan povzroči zaspanost, bodite izredno previdni pri vožnji avtomobila, upravljanju s težkimi stroji in pri izvajanju drugih dejavnosti, ki bi lahko bile nevarne ali zahtevajo vašo popolno mentalno budnost.

Pri pediatričnih bolnikih se zdravnikom, staršem ali skrbnikom svetuje, da z izvajanjem aktivnosti, ki zahtevajo duševno pozornost, koordinacijo motoričnih sposobnosti ali kakršno koli fizično tveganje, počakajo več kot 6 ur, odvisno od občutljivosti posameznika.

Zdravilo Xyrem vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 182,24 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske/jedilne soli) v vsakem gramu. To je enako 9,11 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če potrebujete 2 g ali več natrijevega oksibata (zdravilo Xyrem) dnevno v daljšem časovnem obdobju, še posebno če so vam svetovali dieto z majhnim vnosom soli (natrija).

3. Kako jemati zdravilo Xyrem

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembno je, da pri pripravi odmerkov zdravila Xyrem uporabljate samo brizgo, ki je priložena v škatli. Brizga zdravila Xyrem ima dve različni merilni lestvici; ena bo morda za vas bolj uporabna kot druga, odvisno od odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik. Če pogledate vsako izmed lestvic, boste videli, katera omogoča natančno oznako za vaš odmerek.

Odrasli – samostojno jemanje zdravila Xyrem

- Za odrasle je priporočeni začetni odmerek 4,5 g/vsak dan, ki ga morate vzeti kot dva ločena odmerka po 2,25 g.

- Vaš zdravnik bo lahko postopoma povečal vaš odmerek do največ 9 g/vsak dan, ki ga boste morali vzeti kot dva ločena odmerka po 4,5 g.
- Zdravilo Xyrem morate vzeti peroralno dvakrat vsako noč:
 - Prvi odmerek vzemite tik preden greste v posteljo, drugega pa 2,5 do 4 ure kasneje. Morda si boste morali nastaviti budilko, da se boste zagotovo zbudili za drugi odmerek zdravila.
 - Hrana zmanjša količino zdravila Xyrem, ki ga vaše telo absorbira, zato je najbolje, da jemljete zdravilo Xyrem 2 do 3 ure po obroku.
 - Oba odmerka zdravila si pripravite pred odhodom v posteljo.
 - Odmerke zaužijte v roku 24 ur od časa priprave.

Mladostniki in otroci, starejši od 7 let, s telesno maso 15 kg ali več – samostojno jemanje zdravila Xyrem

Za otroke, starejše od 7 let, ki tehtajo 15 kg ali več, bo zdravnik določil pravi odmerek glede na telesno maso.

Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas. Ne prekoračite predpisanega odmerka.

Odrasli – jemanje zdravila Xyrem skupaj z valproatom

Če sočasno z zdravilom Xyrem jemljete valproat, vam bo zdravnik prilagodil odmerek zdravila Xyrem.

- Za odrasle je priporočeni začetni odmerek zdravila Xyrem, če ga jemljete sočasno z valproatom, 3,6 g/vsak dan, razdeljen kot dva ločena odmerka po 1,8 g.
- Prvi odmerek vzemite, ko ste že v postelji, drugi odmerek pa 2,5 ure do 4 ure kasneje.

Mladostniki in otroci, starejši od 7 let, s telesno maso 15 kg ali več – jemanje zdravila Xyrem skupaj z valproatom

Če jemljete valproat skupaj z zdravilom Xyrem, vam bo odmerek zdravila Xyrem prilagodil zdravnik.

Težave z ledvicami ali jetri

- Če imate težave z ledvicami, morate razmisliti o dietnih priporočilih za zmanjšanje vnosa natrija (soli).
- Če imate težave z jetri, je treba začetni odmerek razpoloviti. Zdravnik vam bo postopoma zviševal odmerek.

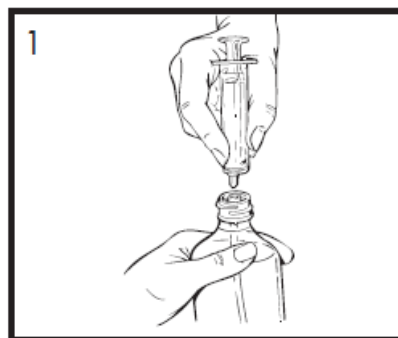
Navodila za redčenje zdravila Xyrem

Naslednja navodila vam pojasnjujejo, kako morate pripraviti zdravilo Xyrem. Prosimo, da natančno preberete navodila in jim sledite po korakih. Otrokom ne dovolite, da si pripravijo zdravilo Xyrem.

V pomoč vam bo podatek, da je v škatlici zdravila Xyrem 1 platenka zdravila, merilna injekcijska brizga (z dvema različnima merilnima lestvicama) in dve odmerni merici z zaporkama, varnima za otroke .

Prvi korak

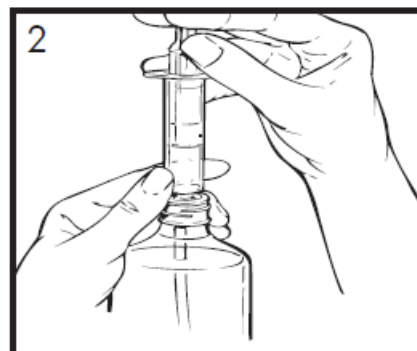
- Odstranite zaporko plastenke tako, da jo med vrtenjem v nasprotni smeri urinega kazalca (v levo) pritisnete navzdol.
- Ko ste odstranili zaporko, postavite plastenko v pokončnem položaju na mizo.
- Vrh plastenke pokriva pečat iz plastične folije, ki jo morate pred prvo uporabo plastenke odstraniti.
- Medtem ko plastenko držite v pokončnem položaju, vstavite adapter, ki se pritisne v plastenko, skozi vrat plastenke. To boste morali storiti le ob prvem odprtju plastenke. Adapter lahko pustite v plastenki za vse nadaljnje uporabe.



Slika 1

Drugi korak

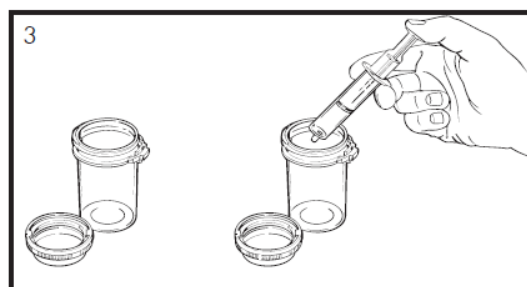
- Nato vstavite konico merilne injekcijske brizge v osrednjo odprtino plastenke in jo močno pritisnite navzdol.
- Medtem ko z eno roko držite plastenko in injekcijsko brizgo, z drugo s pomočjo bata potegnite v injekcijsko brizgo predpisan odmerek. **OPOZORILO:** Zdravilo ne bo teklo v injekcijsko brizgo, če ne bo plastenka v pokončnem položaju.



Slika 2

Tretji korak

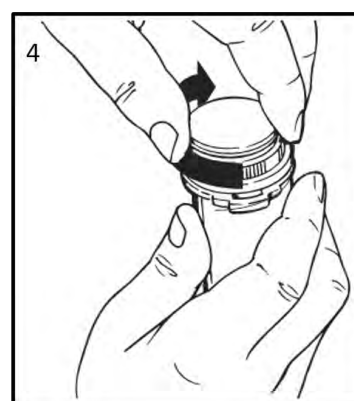
- Odstranite injekcijsko brizgo iz osrednje odprtine plastenke.
- Zdravilo, ki je v injekcijski brizgi, s pritiskom na bat prenesite v eno od priloženih odmernih meric. Korak ponovite tudi pri drugi odmerni merici.
- Nato dodajte okoli 60 ml vode v vsako od odmernih meric (60 mililitrov je približno 4 velike žlice).



Slika 3

Četrti korak

- Namestite zaporki, ki sta priloženi, na odmerno merico in vsako vrtite v smeri urinega kazalca (v desno), dokler se ne zaskoči in zapre v za otroke varnem položaju. (Pozor: Ker je zaporko odmerne merice mogoče odviti, je zaprta v za otroke varnem položaju šele, ko zaslišite klik).
- Injekcijsko brizgo sperite z vodo.



Slika 4

- Tik pred spanjem:
 - Odrasli bolniki naj si drugi odmerek pripravijo poleg svoje postelje.
 - Starši ali skrbniki mladostnikov in otrok, starejših od 7 let, naj drugega odmerka ne puščajo blizu otrokove postelje ali na doseg otroka.
 - Morda boste morali nastaviti budilko, da se boste zbudili za drugi odmerek, ki ga ne smete vzeti prej kot po 2,5 urah in ne kasneje kot po 4 urah po prvem odmerku.

Nato:

- Odstranite zaporko iz prve odmerne merice, tako da pritisnete na za otroke varno zaporno zanko in zavrtite zaporko v nasprotni smeri urinega kazalca (v levo).
- Popijte prvi odmerek medtem ko že sedite v postelji, zaprite merico in se nato takoj uležite. Otrokom, ki spijo dlje kot 8 ur, vendar manj kot 12 ur, se lahko prvi odmerek da po tem, ko otrok spi 1 do 2 uri.
- Ko se boste čez 2,5 do 4 ure kasneje zbudili ali zbudili otroka, odstranite zaporko iz druge odmerne merice. Medtem ko sedite v postelji, popijte drugi odmerek v celoti, se nato takoj ulezite in nadaljujte s spanjem. Z zaporko pokrijte tudi drugo merico.

Če menite, da je učinek zdravila Xyrem premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xyrem, kot bi smeli

Simptomi prevelikega odmerjanja zdravila Xyrem lahko vključujejo agitacijo, zmedenost, težave pri gibanju, težave pri dihanju, zamegljen vid, obilno znojenje, glavobol, bruhanje, zmanjšano zavest, ki vodi v komo in epileptični napad, prekomerno žejo, mišične krče in oslabelost. Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xyrem, kot so vam naročili, ali če ste ga vzeli po nesreči, takoj poiščite nujno medicinsko pomoč. S seboj vzemite označeno platenko zdravila, tudi če je že prazna.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xyrem

Če ste pozabili vzeti prvi odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato nadaljujte z jemanjem zdravila kot prej. Če ste pozabili vzeti drugi odmerek, preskočite ta odmerek in zdravilo Xyrem ponovno vzemite šele naslednjo noč. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če niste prepričani, ali ste vzeli zdravilo Xyrem

Če ste v dvomih, ali ste vzeli oz. dali odmerek, odmerka ne vzemite oz. dajajte ponovno, da zmanjšate tveganje za preveliko odmerjanje.

Če ste prenehali jemati zdravilo Xyrem

Zdravilo Xyrem morate jemati tako dolgo, kot vam je naročil vaš zdravnik. Če boste prenehali jemati zdravilo, se vam lahko zopet pojavijo kataplektični napadi ter tudi nespečnost, glavobol, občutek tesnobe, omotičnost, težave s spanjem, zaspanost, halucinacije in motnje mišljenja.

Če boste za več kot 14 zaporednih dni prekinili jemanje zdravila Xyrem, se morate posvetovati s svojim zdravnikom, saj boste ponovno jemanje zdravila Xyrem začeli z zmanjšanim odmerkom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ti so običajno blagi do zmerni.

Odrasli – najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah (pojavi se pri 10 % do 20 % bolnikov):

- omotica
- siljenje na bruhanje
- glavobol;

Če opazite katerega koli od teh neželenih učinkov, **takoj obvestite svojega zdravnika.**

Otroci in mladostniki – najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili v klinični študiji:

- močenje postelje (18,3 %)
- siljenje na bruhanje (12,5 %)
- bruhanje (8,7 %)
- zmanjšanje telesne mase (8,7 %)
- zmanjšan apetit (6,7 %)
- glavobol (5,8 %)
- omotica (5,8 %)
- samomorilne misli (1 %)
- duševno slabo počutje (izguba stika z resničnostjo) (1 %)

Če opazite katerega koli od teh neželenih učinkov, **takoj obvestite svojega zdravnika.**

Neželeni učinki so pri odraslih in otrocih enaki. Če opazite katerega koli od spodaj navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite svojega zdravnika:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- siljenje na bruhanje
- omotica
- glavobol

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- težave s spanjem, vključno z nespečnostjo, nenormalnimi sanjami, paralizo spanja, zaspanostjo, nočnimi morami, hojo v spanju, močenjem postelje, prekomernim spanjem čez dan, težavo zaspati sredi noči
- občutek pijanosti, tresenje, zmedenost/dezorientacija, zamegljen vid, motnje ravnotežja, padec, občutek "vrtenja" (vrtoglavica),
- občutenje utripanja srca, povišan krvni tlak, kratka sapa
- bruhanje, bolečine v trebuhu, driska
- anoreksija, zmanjšan apetit, izguba telesne mase
- šibkost, utrujenost, sedacija
- znojenje
- depresija
- mišični krči, oteklina
- bolečine v sklepih, bolečine v hrbtu
- motnje pozornosti, zmanjšana občutljivost, še posebej na dotik, nenormalen občutek dotika, nenormalen okus
- tesnoba, živčnost
- nezmožnost zadrževanja urina
- smrčanje, zamašen nos
- izpuščaj
- vnetje sinusov, vnetje nosu in žrela

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- psihoza (duševna motnja, ki lahko vključuje halucinacije, nepovezan govor ali neorganizirano in razburjeno vedenje)
- paranoja, nenormalno razmišljanje, halucinacije, agitacija, poskus samomora
- težave z zaspanjem, nemirne noge

- pozabljivost
- mioklonus (nehoteno krčenje mišic)
- nehoteno uhajanje blata
- preobčutljivost

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- konvulzije (napad krčev)
- zmanjšana globina ali hitrost dihanja, kratka prekinitvev dihanja med spanjem
- koprivnica
- samomorilne misli, blodnje, misli, da bi storili nasilna dejanja (vključno škodovati drugim)
- razdražljivost, agresivnost
- evforično razpoloženje
- panični napad
- manija/bipolarna motnja
- suha usta, dehidracija
- otekanje obraza (angioedem)
- bruksizem (škripanje z zobmi in stiskanje čeljusti)
- polakisurija/nujna potreba po uriniranju (povečana potreba po uriniranju)
- tinitus (zvonjenje v ušesih, kot zvonjenje ali brenčanje)
- s spanjem povezana motnja hranjenja
- povečan apetit
- izguba zavesti
- diskinezija (npr. nenormalni, nenadzorovani gibi udov);
- prhljaj
- povečano spolno poželenje
- nokturija (prekomerno uriniranje ponoči)
- občutek dušenja

Če opazite katerega koli od teh neželenih učinkov, **takoj obvestite svojega zdravnika.**

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xyrem

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki (EXP). Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Po razredčenju v odmernih mericah morate pripravek porabiti v 24 urah.

Po odprtju platenke zdravila Xyrem morate vsebino, ki je ne boste porabili v 90 dneh po odprtju, zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xyrem

- Učinkovina je natrijev oksibat. En ml vsebuje 500 mg natrijevega oksibata.
- Pomožne snovi so prečiščena voda, jabolčna kislina in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Xyrem in vsebina pakiranja

Zdravilo Xyrem je na voljo v 240-mililitrski plastenki jantarne barve, ki vsebuje 180 ml peroralne raztopine in je zaprta z zaporko, varno za otroke. Pod zaporko je vrh plastenke zapečaten s plastično folijo. V vsakem pakiranju je ena plastenka, adapter, ki se pritisne v plastenko (PIBA - Press-in-bottle-adaptor), plastična merilna injekcijska brizga in dve odmerni merici z zaporkama, varnima za otroke.

Zdravilo Xyrem je bistra do rahlo opalescentna raztopina.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Od zdravnika morate prejeti tudi paket izobraževalnih gradiv za zdravilo Xyrem, ki vsebuje vodnik o tem, kako jemati zdravilo, gradivo s pogosto zastavljenimi vprašanji za bolnike in opozorilno kartico za bolnika.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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)

Norge

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

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)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>