

LIITE A

<u>EMEA:n menettelyn numero</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Pakkaus</u>	<u>Sisältö (pitoisuus)</u>	<u>Pakkauskoko</u>
EMEA/H/C/593	Xyrem	500 mg/ml	Mikstuura, liuos	Suun kautta	Pullo (PET)	180 ml (500 mg/ml)	1 pullo 1 asteikollinen 10 ml:n mittaruisku

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xyrem 500 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra Xyrem -liuosta sisältää 500 mg natriumoksibaattia.

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Oraaliliuos on kirkas tai hieman läpikuultava liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Katapleksian hoito aikuisilla narkolepsiapotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan ja sitä jatketaan lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta unihäiriöiden hoidosta. Koska natriumoksibaatin käyttöön liittyy hyvin tunnettu väärinkäytön riski, lääkärin tulee selvittää, onko potilaalla esiintynyt aiemmin lääkkeiden väärinkäyttöä (ks. kohta 4.4).

Suosittelava aloitusannos on 4,5 g/vrk natriumoksibaattia (9 ml Xyrem-liuosta) jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen (2,25 g/annos eli 4,5 ml/annos). Annos titrataan tehokkuuden ja siedettävyyden perusteella (ks. kohta 4.4) sopivaksi mutta enintään tasolle 9 g/vrk (jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen 4,5 g/annos eli 9 ml/annos) aina lisäten tai vähentäen annosta 1,5 g kerrallaan/vrk (0,75 g/annos eli 1,5 ml/annos). Annosta ei tulisi muuttaa useammin kuin kerran kahdessa viikossa. Annosta 9 g/vrk ei saa ylittää, sillä vakavia oireita voi esiintyä annoksella 18 g/vrk tai sitä suuremmilla annoksilla (ks. kohta 4.4).

Xyrem -liuoksen mukana toimitetaan 10 ml:n mittaruisku ja kaksi 90 ml:n annosmittaa. Jokainen Xyrem-annos on laimennettava 60 ml:lla vettä annosmitassa ennen lääkkeen ottamista.

4,5 g:n kerta-annoksia ei saa antaa potilaalle, paitsi jos potilaan annos on aikaisemmin titrattu tälle annostasolle.

Koska ruoka pienentää natriumoksibaatin biologista hyötyosuutta merkittävästi, potilaiden tulisi syödä ainakin useita (2-3) tunteja ennen nukkumaan menoa ja ensimmäisen Xyrem -annoksen ottamista. Potilaiden tulisi aina huomioida, että aterioiden ja lääkkeenoton välinen aika on mahdollisimman sama.

Xyrem –valmisteen käyttäminen

Xyrem otetaan suun kautta nukkumaan mentäessä sekä jälleen 2,5-4 tunnin kuluttua. Molemmat Xyrem -annokset suositellaan valmistettavaksi samaan aikaan nukkumaan mentäessä.

Xyrem -liuoksen mukana toimitetaan mittaruisku ja annosmitta, jossa on lapsiturvallinen suljin. Jokainen Xyrem –annos on annosteltava annosmittaan ja laimennettava 60 ml:lla vettä ennen lääkkeen ottamista.

Xyrem-hoidon lopettaminen

Natriumoksibaattihoidon lopettamiseen liittyviä oireita ei ole arvioitu systemaattisesti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.4).

Jos potilas keskeyttää lääkityksen useammaksi kuin 14 peräkkäiseksi päiväksi, titraus tulee aloittaa uudelleen pienimmästä annoksesta.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Aloitussannos tulee puolittaa maksan vajaatoimintapotilaille ja potilaan vastetta annoksen muuttamiselle on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden tulee harkita ruokavalion muuttamista natriumin saannin vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä potilaita tulee seurata huolellisesti natriumoksibaattihoidon aikana motoristen ja/tai kognitiivisten toimintojen heikkenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Lapset

Valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole osoitettu lapsilla ja nuorilla, joten valmisteen antamista alle 18-vuotiaille potilaille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys natriumoksibaatille tai jollekin apuaineelle.

Natriumoksibaatti on kontraindikoitu potilailla, joilla on suksinaattisemialdehydidehydrogenaasin puutos.

Natriumoksibaatti on kontraindikoitu potilailla, jotka käyttävät opioideja tai barbituraatteja.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Xyrem voi aiheuttaa hengityslamaa.

Väärinkäytön riski ja riippuvuus

Xyrem-valmisteen vaikuttava aine on natriumoksibaatti eli gammahydroksibutyraatin (GHB) natriumsuola. Se on keskushermostoa lamaava vaikuttava aine, johon liittyy väärinkäytön riski. Lääkärin tulee selvittää, onko potilaalla esiintynyt aiemmin lääkkeiden väärinkäyttöä, sillä näitä potilaita on seurattava tarkasti.

Riippuvuuden kehittymistä on ilmoitettu GHB:n laittoman käytön yhteydessä, kun sitä on otettu usein ja toistuvasti ja annokset ovat olleet terapeuttisia annoksia suurempia (18–250 g/vrk). Riippuvuuden kehittymisestä ei ole selkeää näyttöä kun natriumoksibaattia käytetään terapeuttisina annoksina, mutta tätä mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Keskushermostolama

Natriumoksibaatin ja alkoholin tai minkä tahansa keskushermostoa lamaavan lääkkeen samanaikainen käyttö saattaa voimistaa natriumoksibaatin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Siksi potilaita tulee varoittaa alkoholin ja natriumoksibaatin samanaikaisesta käytöstä.

Potilaat, joilla on porfyria

Natriumoksibaattia ei katsota turvalliseksi potilaille, joilla on porfyria, koska sen on osoitettu olevan porfyrogeeninen eläimillä ja *in vitro* -järjestelmissä.

Hengityslama

Natriumoksibaatti voi aiheuttaa myös hengityslamaa. Hengityskatkoja ja hengityslamaa on esiintynyt paastoavilla terveillä koehenkilöillä, kun heille on annettu kerta-annoksena 4,5 g (kaksi kertaa suositeltu aloitusannos). Potilailta tulee kysyä keskushermosto- tai hengityslaman merkkien esiintymisestä. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on jokin hengityshäiriö. Noin 80 % potilaista, jotka saivat natriumoksibaattia kliinisissä tutkimuksissa, käyttivät samanaikaisesti keskushermostostimulantteja. Ei tiedetä, vaikuttiko tämä hengitykseen yöllä. Ennen kuin natriumoksibaattiannosta suurennetaan (ks. 4.2) lääkärin tulee muistaa, että jopa 50 %:lla narkolepsiapotilaista esiintyy uniapneaa.

Bentsodiatsepiinit

Xyrem –valmisteen ja bentsodiatsepiinien samanaikaista käyttöä tulee välttää, sillä hengityslaman riski voi kasvaa.

Neuropsykiatriset tapahtumat

Potilailla voi esiintyä sekavuutta natriumoksibaattihoidon aikana. Tällöin potilas on tutkittava huolellisesti, ja asianmukaisia toimenpiteitä tulee harkita tapauskohtaisesti. Muita neuropsykiatrisia tapahtumia ovat esim. psykoosi, vainoharhaisuus, hallusinaatiot ja kiihtymys. Natriumoksibaattihoidon aikana esiintyvät ajatushäiriöt ja/tai poikkeava käyttäytyminen vaativat välitöntä ja huolellista arviointia.

Natriumoksibaattihoidon aikana kehittyvä masennus vaatii välitöntä ja huolellista arviointia. Potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt masennusta ja/tai itsemurhayrityksiä, on seurattava erityisen tarkasti natriumoksibaattihoidon aikana kehittyvien masennusoireiden varalta.

Jos potilaalla esiintyy natriumoksibaattihoidon aikana virtsa- tai ulosteinkontinenssia, lääkärin tulee harkita tutkimuksia muiden aiheuttajien poissulkemiseksi.

Unissakävelyä on ilmoitettu potilailla, jotka saivat natriumoksibaattia kliinisissä tutkimuksissa. Ei tiedetä, ovatko nämä episodit kokonaan tai osittain todellista unissakävelyä (ei-REM-unen aikana esiintyvä parasomnia) vai jokin muu spesifinen lääketieteellinen häiriö. Loukkaantumisen tai itselle aiheutetun vahingon riski on pidettävä mielessä, jos potilaalla esiintyy unissakävelyä. Siksi kaikki unissakävelytapaukset on arvioitava perusteellisesti, ja asianmukaisia toimenpiteitä on harkittava.

Natriumin käyttö

Natriumoksibaattia käyttävät potilaat saavat vuorokaudessa ylimääräisen natriumannoksen, joka vaihtelee 0,75 g:sta (Xyrem-annos 4,5 g/vrk eli 9 ml/vrk) 1,6 g:aan (Xyrem-annos 9 g/vrk eli 18 ml/vrk). Ruokavalion muuttamista natriumin saannin vähentämiseksi tulee harkita hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminta, hypertensio tai heikentynyt munuaistoiminta.

Heikentynyt maksan toiminta

Natriumoksibaatin eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt ja systeeminen altistus suurentunut potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2). Siksi aloitusannos tulee puolittaa näillä potilailla, ja vastetta annoksen muuttamiselle on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Natriumoksibaatin käytöstä iäkkäillä potilailla on hyvin vähän tietoa. Siksi iäkkäitä potilaita tulee seurata huolellisesti natriumoksibaattihoidon aikana motoristen ja/tai kognitiivisten toimintojen heikkenemisen varalta.

Lapset ja nuoret

Valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu lapsilla ja nuorilla, joten valmisteen antamista alle 18-vuotiaille potilaille ei suositella.

Epilepsiapotilaat

Natriumoksibaattia saaneilla potilailla on havaittu kouristuskohtauksia. Natriumoksibaatin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu epilepsiapotilailla, joten sen antamista näille potilaille ei suositella.

Hoidon lopettamisen vaikutukset ja vieroitusoireet

Natriumoksibaattihoidon lopettamiseen liittyviä oireita ei ole arvioitu systemaattisesti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Joillakin potilailla katapleksiakohtauksia voi esiintyä tiheämmin natriumoksibaattihoidon lopettamisen jälkeen, mutta tämä voi johtua myös taudin normaalista vaihtelusta. Kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset natriumoksibaatin terapeuttisten annosten käytöstä narkolepsia/katapleksiapotilailla eivät ole antaneet selkeää näyttöä vieroitusoireista, mutta GHB-hoidon lopettamisen jälkeen on havaittu harvoin unettomuutta, päänsärkyä, ahdistuneisuutta, huimausta, unihäiriöitä, uneliaisuutta, hallusinaatioita ja psykoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Natriumoksibaatin ja alkoholin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa natriumoksibaatin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Potilaita tulee varoittaa alkoholijuomien ja natriumoksibaatin samanaikaisesta käytöstä.

Natriumoksibaattia ei pidä käyttää samanaikaisesti rauhoittavien unilääkkeiden eikä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa.

Terveillä aikuisilla tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa natriumoksibaatin ja protriptyliinihydrokloridin (masennuslääke), tsolpideemitartraatin (unilääke) ja modafiniilin (stimulantti) välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Näiden lääkkeiden ja Xyrem-valmisteen farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei kuitenkaan ole arvioitu.

Omepratsolin (mahan pH-arvoa muuttava lääke) samanaikaisella käytöllä ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta natriumoksibaatin farmakokinetiikkaan. Natriumoksibaatin annostusta ei siis tarvitse muuttaa, jos samanaikaisesti käytetään protonipumpun estäjiä.

In vitro -tutkimukset poolatuilla ihmisen maksan mikrosomeilla viittaavat siihen, ettei natriumoksibaatti estä merkitsevässä määrin ihmisen isoentsyymien toimintaa (ks. kohta 5.2).

Natriumoksibaatti metaboloituu GHB-dehydrogenaasin vaikutuksesta, joten sillä voi olla yhteisvaikutuksia tätä entsyymiä stimuloivien tai estävien lääkkeiden kanssa (esim. valproaatti, fenytoiini, etosuksimidi). Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisellä.

Natriumoksibaattia ja keskushermostoa stimuloivia aineita on käytetty samanaikaisesti noin 80 %:lla kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista. Ei tiedetä, vaikuttiko tämä hengitykseen yöllä.

Katapleksian hoidossa on käytetty masennuslääkkeitä. Masennuslääkkeiden ja natriumoksibaatin mahdollista additiivista vaikutusta ei voida sulkea pois. Haittavaikutuksia on ilmennyt enemmän kun natriumoksibaattia on käytetty samanaikaisesti trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu merkkejä teratogeenisuudesta, mutta sikiökuolleisuutta havaittiin tutkimuksissa sekä rotilla että kaneilla (ks. kohta 5.3).

Natriumoksibaatin käytöstä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei ole riittävästi tietoa. Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen ajalta on rajallisesti tietoa raskaana olevista potilaista. Näissä tapauksissa ei ole havaittu natriumoksibaatin aiheuttamia epämuodostumia tai toksisuutta sikiöllä/vastasyntyneellä.

Natriumoksibaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö natriumoksibaatti rintamaitoon. Imettäminen ei ole suositeltavaa Xyrem –hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Natriumoksibaatilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaiden ei tule tehdä toimia, jotka vaativat huomattavaa henkistä valppautta tai motorista koordinaatiota (esim. koneiden käyttö tai autolla ajaminen) vähintään 6 tuntiin natriumoksibaatin ottamisen jälkeen.

Kun potilas aloittaa natriumoksibaattihoidon, hänen tulee noudattaa äärimmäistä varovaisuutta ajaessaan autoa, käyttäessään raskaita koneita tai tehdessään mitä tahansa toimia, jotka voivat olla vaarallisia tai vaativat huomattavaa henkistä valppautta, kunnes hän tietää, vaikuttaako lääke häneen vielä seuraavana päivänäkin.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyy 10-25 %:lla potilaista, ovat unihäiriöt, huimaus, pahoinvointi ja päänsärky.

Esiintymisarvio: hyvin yleiset (>_1/10); yleiset (>_1/100, < 1/10); melko harvinaiset (>_1/1000, < 1/100); harvinaiset (> 1/10000, < 1/1000); hyvin harvinaiset (< 1/10000).

Immuunijärjestelmä:

Yleiset: yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Yleiset: ruokahaluttomuus

Psyykkiset haitat:

Hyvin yleiset: unihäiriöt

Yleiset: epänormaali unet, epänormaali ajatukset, sekavuus, desorientaatio, painajaiset, unissakävely, masennus, hallusinaatiot, agitaatio

Melko harvinaiset: psykoosi, vainoharhaisuus

Hermosto:

Hyvin yleiset: huimaus, päänsärky

Yleiset: unihalvaus, uneliaisuus, vapina, muistinmenetykset

Melko harvinaiset: myoklonus, kouristukset

Silmät:

Yleiset: näön hämärtyminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Harvinaiset: hengityslama

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleiset: pahoinvointi (pahoinvointia esiintyy enemmän naisilla kuin mieheillä)

Yleiset: oksentelu, ylävatsakipu, ripuli

Melko harvinaiset: ulosteinkontinenssi

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: hikoilu, ihottuma

Melko harvinaiset: nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatie:

Yleiset: yökastelu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: voimattomuus, väsymys, päihtynyt olo

Tutkimukset:

Yleiset: verenpaineen nousu

Joillakin potilailla katapleksia-kohtauksia voi esiintyä tiheämmin natriumoksibaattihoidon lopettamisen jälkeen, mutta tämä voi johtua myös taudin normaalista vaihtelusta. Kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset natriumoksibaatin terapeuttisten annosten käytöstä narkolepsia/katapleksiapotilaille eivät ole antaneet selkeää näyttöä vieroitusoireista, mutta GHB-hoidon lopettamisen jälkeen on havaittu harvoin haittavaikutuksia, kuten unettomuutta, päänsärkyä, ahdistuneisuutta, huimausta, unihäiriöitä, uneliaisuutta, hallusinaatioita ja psykoosia.

4.9 Yliannostus

Natriumoksibaatin yliannostuksen merkeistä ja oireista on vähän tietoa. Useimmat tiedot on saatu gammahydroksibutyraatin (GHB) laittomasta käytöstä. Natriumoksibaatti on GHB:n natriumsuola. Terapeuttisen annosalueen ulkopuolella on havaittu vieroitusoireisiin liittyviä tapahtumia.

Potilailla on esiintynyt eriasteista tajunnan tason laskua, joka voi vaihdella nopeasti sekavasta, kiihtyneestä ja aggressiivisesta tilasta ataksiaan ja koomaan. Oksentelua (myös tajunnan tason laskun yhteydessä), voimakasta hikoilua, päänsärkyä ja psykomotoristen toimintojen heikkenemistä voi esiintyä. Näön hämärtymistä on ilmoitettu. Syvenevää koomaa on havaittu suuremmilla annoksilla. Myoklonusta ja toonis-kloonisia kohtauksia on ilmoitettu. Hengitystiheyden ja hengityksen syvyyden heikkenemistä sekä hengenvaarallista, intubaatiota ja ventilaatiota vaativaa hengityslamaa on ilmoitettu. Cheyne-Stokesin hengitystä ja apneaa on havaittu. Bradykardiaa ja hypotermiaa voi esiintyä tajuttomuuden ja lihasten hypotonian yhteydessä, mutta jänne-refleksit pysyvät ennallaan. Atropiinin anto laskimoon on tehonnut bradykardiaan.

Mahahuuhtelua voidaan harkita, jos potilaan epäilleen ottaneen muitakin lääkkeitä. Tajunnan tason laskun yhteydessä voi esiintyä oksentelua, joten potilaan asettaminen asianmukaiseen asentoon (vasemmalle kyljelleen) ja ilmatien varmistaminen intuboinnilla voi olla tarpeen. Syvässä tajuttomuuden tilassa olevilla potilailla ei välttämättä ole nieluheijastetta, mutta tajuttomatkin potilaat saattavat vastustaa intubaatiota, joten nopeaa induktiota ilman sedaatiota tulee harkita.

Flumatseniili ei poista natriumoksibaatin keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Naloksonin käytöstä GHB:n yliannostuksessa ei ole riittävästi tietoa, jotta sitä voitaisiin suositella. Hemodialyysiiä ja muita kehonulkoisia lääkkeenpoistomenetelmiä ei ole tutkittu natriumoksibaatin yliannostuksen yhteydessä. Näitä keinoja ei kuitenkaan suositella natriumoksibaatin nopean metaboloitumisen takia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet; ATC-koodi: N07XX04
hydroksibutyryrihappo

Natriumoksibaatti on keskushermostoa lamaava aine, jolla on katapleksiaa estävä vaikutus narkolepsiapotilailla. Natriumoksibaatin tarkkaa vaikutusmekanismia katapleksiaan ei tunneta, mutta natriumoksibaatin katsotaan edistävän syvää unta (delta-aktiiviteetti) ja vakaannuttavan yöunta. Ennen yöunta otettuna natriumoksibaatti lisää vaiheen 3 ja vaiheen 4 unta ja univiiivettä sekä vähentää REM-vaiheiden (SOREMP) frekvenssiä. Vaikutukseen voi osallistua myös muita toistaiseksi tuntemattomia mekanismeja.

Kliinisiä tutkimuksia koskevan tietokannan mukaan yli 80 % potilaista käytti samanaikaisesti stimulantteja.

Natriumoksibaatin tehokkuus katapleksian hoidossa on osoitettu kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset 1 ja 2) narkolepsiapotilailla, joista tutkimuksen 1 potilaista 85 % ja tutkimuksen 2 potilaista 80 % käytti myös keskushermostoa stimuloivia aineita. Koska näin suuri osa potilaista käytti samanaikaisesti stimulantteja, natriumoksibaatin tehoa ja turvallisuutta on mahdotonta arvioida stimulanttien käytöstä riippumatta. Molemmissa tutkimuksissa hoitajakso oli 4 viikkoa ja päivittäiset kokonaisannokset vaihtelivat välillä 3-9 g. Päiväannos jaettiin kahteen yhtä suureen annokseen, joista ensimmäinen annos otettiin nukkumaan mentäessä ja toinen annos 2,5-4 tunnin kuluttua. Lääkkeen ottamisen ja ruokailun välistä aikaa ei oltu rajoitettu.

Tutkimus 1 oli monikeskuksinen kaksoissokkoutettu lumelääkekontrolloitu rinnakkaisryhmä-tutkimus, johon osallistui 136 narkolepsiapotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea katapleksia (keskimäärin 21 katapleksia-kohtausta viikossa) lähtötasona. Lääkkeet, joilla voi olla mahdollisia vaikutuksia katapleksiaan, lopetettiin ennen satunnaistamista, mutta stimulanttien käyttöä jatkettiin tasaisella annoksella. Potilaat satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai natriumoksibaattia annoksella 3 g/vrk tai 6 g/vrk tai 9 g/vrk annoksiin jaettuna.

Tutkimus 2 oli monikeskuksinen kaksoissokkoutettu lumelääkekontrolloitu satunnaistettu rinnakkaisryhmä-tutkimus, johon osallistui 55 narkolepsiapotilasta, jotka olivat saaneet avoimesti natriumoksibaattia 744 kuukautta. Potilailla oli täytynyt olla vähintään 5 katapleksia-kohtausta viikossa ennen kuin katapleksian hoito aloitettiin, jotta heidät otettiin mukaan tutkimukseen. Potilaat satunnaistettiin saamaan jatkuvaa hoitoa natriumoksibaattilla tasaisella annoksella tai lumelääkettä. Tutkimus 2 suunniteltiin erityisesti arvioimaan natriumoksibaatin tehon säilymistä pitkäaikaisessa käytössä. Jokaisessa kliinisessä kokeessa ensisijainen tehokkuuden mitta oli katapleksia-kohtausten määrä.

Taulukko 1

Tiivistelmä kliinisten tutkimusten tuloksista, jotka tukevat natriumoksibaatin tehoa

Annostus	Potilaiden lukumäärä	Katapleksia-kohtaukset	
		Lähtöarvo	Keskimääräinen
Tutkimus 1			

		muutos lähtöarvosta	
		Kohtauksia/vk mediaani	
Lumelääke	33	20,5	-4
3,0 g/vrk	33	20,0	-7
6,0 g/vrk	31	23,0	-10
9,0 g/vrk	33	23,5	-16
Tutkimus 2		Kohtauksia/2 vk mediaani	
Lumelääke	29	4,0	21,0
Natriumoksibaatti	26	1,9	0

Tutkimuksessa 1 kataplesiakohtausten määrä väheni tilastollisesti merkitsevästi käytettäessä annoksia 6 g/vrk ja 9 g/vrk. Annoksella 3 g/vrk ei ollut merkittävää vaikutusta. Tutkimuksessa 2 pitkäaikainen avoin hoito natriumoksibaatilla lopetettiin ja sen jälkeen lumelääkettä satunnaistettuna saaneilla potilailla kataplesiakohtausten määrä kasvoi merkitsevästi ($p < 0,001$), mikä osoittaa natriumoksibaatin pitkäaikaisen tehon.

Tutkimuksessa 2 potilaiden vaste oli numeerisesti samanlainen käytettäessä annoksia 6-9 g/vrk, mutta vaikutusta ei havaittu käytettäessä pienempää annosta kuin 6 g/vrk.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu natriumoksibaatti imeytyy nopeasti mutta epätäydellisesti. Rasvapitoinen ruoka hidastaa ja heikentää imeytymistä. Se eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, ja sen puoliintumisaika on 0,5–1 tuntia. Natriumoksibaatin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen, ja aikaan verrattuna AUC-arvo suurenee 3,8-kertaiseksi kun annos suurenee 4,5 g:sta 9 g:aan. Toistuva annostelu ei muuta farmakokinetiikkaa.

Imeytyminen: Suun kautta otettu natriumoksibaatti imeytyy nopeasti, ja sen absoluuttinen biologinen hyötöosuus on noin 25 %. Keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa (1. ja 2. huippupitoisuus) olivat 78 ja 142 µg/ml, kun 9 g:n vuorokausiannos jaettiin kahteen yhtä suureen annokseen ja annettiin neljän tunnin välein. Plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen keskimäärin kulunut aika (T_{max}) oli kahdeksassa farmakokineettisessä tutkimuksessa 0,5–2 tuntia. Annosta suurennettaessa suun kautta otetun natriumoksibaatin pitoisuudet plasmassa nousevat enemmän kuin suhteessa annokseen. Yli 4,5 g:n kerta-annoksia ei ole tutkittu. Natriumoksibaatin anto heti rasvapitoisen aterian jälkeen hidasti imeytymistä (keskimääräinen T_{max} suureni 0,75 tunnista 2,0 tuntiin) ja pienensi huippupitoisuutta plasmassa (C_{max}) keskimäärin 58 % sekä systeemistä altistusta (AUC) 37 %.

Jakautuminen: Natriumoksibaatti on hydrofiilinen yhdiste, jonka näennäinen jakautumistilavuus on keskimäärin 190–384 ml/kg. Kun natriumoksibaatin pitoisuus on 3–300 µg/ml, alle 1 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Metabolia: Eläintutkimusten perusteella natriumoksibaatti eliminoituu lähinnä metaboloitumalla. Trikarboksyylihappokierron (Krebsin kierto) ja toissijaisesti β -oksidation kautta muodostuu hiilidioksidia ja vettä. Pääasialliseen reittiin kuuluu sytosolinen NADP⁺-entsyymi GHB-dehydrogenaasi, joka katalysoi natriumoksibaatin konversiota sukkiinisemialdehydiksi, joka biotransformoituu meripihkahapoksi sukkiinisemialdehydidehydrogenaasin vaikutuksesta. Meripihkahappo käy läpi Krebsin kierron, jossa se metaboloituu hiilidioksidiksi ja vedeksi. Toinen mitokondrion oksidoreduktaasientsyymi, transhydrogenaasi, katalysoi myös sukkiinisemialdehydin muodostusta α -ketoglutaatin läsnäollessa. Vaihtoehtoinen biotransformaatioreitti on β -oksidatio 3,4-dihydroksibutyraatin vaikutuksesta asetyyli-CoA:ksi, joka käy myös läpi sitruunahappokierron ja muuttuu hiilidioksidiksi ja vedeksi. Aktiivisia metaboliitteja ei ole todettu.

In vitro -tutkimukset poolatuilla ihmisen maksan mikrosomeilla viittaavat siihen, ettei natriumoksibaatti estä merkittävässä määrin ihmisen isoentsyymien CYP1A2:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n, CYP2E1:n eikä CYP3A:n toimintaa pitoisuuteen 3 mM (378 µg/ml) asti. Nämä pitoisuudet ovat huomattavasti suurempia kuin terapeuttisilla annoksilla saavutettavat pitoisuudet.

Eliminaatio: Natriumoksibaatin puhdistuma koostuu lähes täysin biotransformaatiosta hiilidioksidiksi, joka eliminoituu hengitysilman kautta. Virtsassa on keskimäärin alle 5 % muuttumattomassa muodossa olevaa lääkeainetta 6–8 tuntia annostelun jälkeen. Erittyminen ulosteeseen on hyvin vähäistä.

Erityisryhmät:

Vanhukset: Natriumoksibaatin farmakokinetiikkaa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole tutkittu.

Lapsipotilaat: Natriumoksibaatin farmakokinetiikkaa alle 18-vuotiailla lapsipotilailla ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten rooli natriumoksibaatin erittymisessä ei ole tärkeä, joten munuaisten toimintahäiriöpotilailla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Munuaisten toiminnalla ei oletettavasti ole vaikutusta natriumoksibaatin farmakokinetiikkaan.

Maksasairaus: Natriumoksibaatti käy läpi merkittävän presysteemisen metabolian (ensikierron metabolian maksassa). Suun kautta annetun 25 mg/kg:n kerta-annoksen jälkeen AUC-arvot olivat kirroosipotilailla kaksi kertaa suuremmat. Näennäinen oraalinen puhdistuma väheni terveiden aikuisten 9,1 ml/min/kg:sta tasolle 4,5 ml/min/kg luokan A potilailla (ei askitesta) ja tasolle 4,1 ml/min/kg luokan C potilailla (askites). Eliminaation puoliintumisaika oli luokan C ja luokan A maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla merkittävästi pidempi kuin verrokeilla ($t_{1/2}$ keskimäärin 59 min ja 32 min vs. 22 min). Natriumoksibaatin aloitusannos olisi hyvä puolittaa potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Rotu: Rodun vaikutusta natriumoksibaatin metaboliaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Natriumoksibaatin jatkuva anto rotille (90 päivää ja 26 viikkoa) ja koirille (52 viikkoa) ei vaikuttanut merkittävästi niiden kliiniseen kemiaan eikä makro- ja mikropatologiaan. Kliiniset havainnot hoidon vaikutuksista liittyivät pääasiassa sedaatioon, vähentyneeseen ruoan kulutukseen ja sekundaarisiiin muutoksiin ruumiinpainossa, painonnousussa ja elinten painoissa. Suurin haitaton annos (NOEL) oli rotalla ja koiralla alhaisempi (~ 50 %) kuin ihmisillä. Natriumoksibaatti ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro*- ja *in vivo*-kokeissa.

Gammabutyrolaktonia (GBL), joka on GHB:n aiholiolääke, testattiin vastaavilla altistumistasoilla kuin ihmisellä odotettu (1,21–1,64 kertaa). NTP luokitteli sen ei-karsinogeeniseksi rotilla ja mahdollisesti karsinogeeniseksi hiirillä johtuen feokromosytoomien määrän pienestä noususta. Tätä oli kyllä vaikea tulkita, koska kuolleisuus oli korkea suurta annosta saaneessa ryhmässä. Rotalla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu natriumoksibaatista johtuvia kasvaimia.

GHB:llä ei ollut vaikutusta rottien paritteluun, hedelmällisyyteen tai siemennesteen ominaisuuksiin eikä se ollut alkio- tai sikiötoksinen, kun GHB:n annos oli jopa 1000 mg/kg/vrk (1,64 kertaa ihmisten altistumistaso laskettuna ei-raskaana olevilla eläimillä). Korkeaa annosta saaneilla eläimillä perinataalikuolleisuus kasvoi ja poikasten keskipaino pieneni imetysaikana. Näitä vaikutuksia kehittymiseen ei pystytty yhdistämään toksisuuteen äidille. Kaneilla havaittiin lievää sikiötöksisuutta.

Lääketutkimukset osoittavat, että GHB saa aikaan ainutlaatuisen ja tunnusmerkillisen stimuluksen, joka tietyllä tapaa on samanlainen kuin alkoholin, morfiinin ja tiettyjen GABA:n kaltaisten lääkkeiden aiheuttama. Rotilla, hiirillä ja apinoilla tehtyjen itseannostelututkimusten tulokset ovat olleet ristiriitaisia.

Kuitenkin toleranssi GHB:lle sekä ristitoleranssi alkoholille on selvästi osoitettu jyrksijöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi
Omenahappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 40 vuorokautta

Kun valmiste on laimennettu annosmittoihin (ks. kohta 4.2), se on käytettävä 24 tunnin sisällä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Meripihkanvärinen soikea PET-pullo, jossa lapsiturvallinen suljin. Suljin koostuu HDPE:stä/polypropyleenistä ja LDPE-tiivisteestä, jossa on avaamattomuuden osoittava PVC-sinetti. Yksi pakkaus sisältää yhden 180 ml Xyrem-valmistetta sisältävän pullon, pulloon painettavan adapterin (jossa LDPE-kotelo, EPDM-kumiventtiili, akrylonitriili-butadieeni-styreeni-terpolymeeristä valmistettu venttiilipidike ja LDPE-letku), asteikolla varustetun 10 ml:n mittaruiskun (polypropyleeniruisku), kaksi polypropyleeniannosmittaa ja kaksi lapsiturvallista HDPE-kierresuljinta.

6.6 Käyttö- ja käsittely- ohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma Ltd
208 Bath Road
Slough
Berkshire
SL1 3WE
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Celltech Manufacturing Services Limited
Vale of Bardsley, Ashton under Lyne
Lancashire OL7 9RR
Iso-Britannia

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **MUUT EHDOT**

Myyntiluvan haltijan on tiedotettava Euroopan komissiolle tämän päätöksen perusteella hyväksytyyn lääkevalmisteen markkinointisuunnitelmista.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xyrem 500 mg/ml oraaliliuos
Natriumoksaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Natriumoksaatti 500 mg/ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

Puhdistettu vesi
Omenahappo
Natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraaliliuos
180 ml pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei erityisohjeita.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Palauta käyttämättä jääneet lääkkeet apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma Ltd.
208 Bath Road
Slough
Berkshire
SL1 3WE
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
XYREM-PULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xyrem 500 mg/ml oraaliliuos
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. Ei lasten ulottuville.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Natriumoksibaattiliuos 500 mg/ml, 180 ml

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Lue tämä pakkausseoste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseoste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty sinulle henkilökohtaisesti, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Xyrem on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Xyrem-valmistetta
3. Miten Xyrem-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xyrem-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

Xyrem 500 mg/ml oraaliliuos

- Vaikuttava aine on natriumoksibaatti. Yksi millilitra Xyrem-valmistetta sisältää 500 mg natriumoksibaattia.
- Muut aineet ovat puhdistettu vesi, omenahappo ja natriumhydroksidi.

Myyntiluvan haltija:

UCB Pharma Ltd, 208 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3WE, Iso-Britannia.

Valmistaja:

Celltech Manufacturing Services Ltd, Vale of Bardsley, Ashton-under-Lyne, Lancashire, OL7 9RR, Iso-Britannia.

1. MITÄ XYREM ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Xyrem on oraaliliuos meripihkanvärisessä 180 ml:n muovipullossa, jossa on avaamattomuuden osoittava sinetti. Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, pulloon painettavan adapterin, muovisen mittaruiskun ja kaksi annosmittaa, joissa on turvasulkimet. Xyrem on kirkas tai hieman läpikuultava liuos.

Xyrem vakaannuttaa yöunta, mutta sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta.

Xyrem-valmistetta käytetään katapleksia kohtausten vähentämiseen aikuisilla potilailla, joilla on narkolepsia.

Katapleksia tarkoittaa äkillisen tunnereaktion (esim. raivo, pelko, ilo, nauru tai yllättyminen) aiheuttamaa äkillistä lihasheikkoutta tai halvausta, johon ei liity tajunnanmenetystä.

Narkolepsia on unihäiriö, johon voi liittyä nukahtelua päiväsaikaan, katapleksiaa, unihalvausta ja hallusinaatioita.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT XYREM-VALMISTETTA

Älä käytä Xyrem-valmistetta

- jos olet yliherkkä (allerginen) natriumoksibaatille tai Xyrem-valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos sinulla on suksinaattisemialdehydidehydrogenaasin puutos (harvinainen aineenvaihduntasairaus)
- jos käytät opioideja tai barbituraatteja

Ole erityisen varovainen Xyrem-valmisteen suhteen

- jos sinulla on hengitysvaikeuksia tai keuhko-ongelmia
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut masennusta
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta, korkea verenpaine (hypertensio) tai maksa- tai munuaisongelmia, sillä annosta on tällöin ehkä muutettava
- jos käytät muita keskushermostoa lamaavia aineita tai alkoholia
- jos olet aiemmin käyttänyt lääkkeitä väärin
- jos sinulla on epilepsia, Xyrem-valmisteen käyttöä ei suositella
- jos sinulla on porfyria (harvinainen aineenvaihduntasairaus)

Jos jokin näistä seikoista koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Xyrem-valmisteen käyttämistä.

Jos sinulla esiintyy Xyrem-hoidon aikana yökastelua ja virtsa- tai ulosteinkontinenssia, sekavuutta, aistiharhoja, unissakävelyä tai epänormaaleja ajatuksia, kerro siitä lääkärillesi välittömästi. Nämä vaikutukset ovat melko harvinaisia ja esiintyessään yleensä lieviä tai keskivaikeita.

Jos olet iäkäs, lääkäri seuraa tilaasi huolellisesti tarkistaakseen, vaikuttaako Xyrem sinuun toivotulla tavalla.

Xyrem-valmistetta ei saa antaa lapsille.

Xyrem-hoidon lopettaminen tulee tehdä lääkärin ohjeiden mukaan, koska se voi aiheuttaa haittavaikutuksia (esim. päänsärky, unettomuus, mielialan vaihtelut ja aistiharhat).

Xyrem-valmisteen käyttö ruoan ja juoman kanssa

Älä käytä alkoholia Xyrem-hoidon aikana, sillä alkoholi saattaa voimistaa Xyrem-valmisteen vaikutusta.

Xyrem tulee ottaa tietyn ajan (2–3 tuntia) kuluttua ateriasta, sillä ruoka pienentää elimistöön imeytyvää lääkemäärää. Xyrem-valmisteen laimentamiseen saa käyttää vain vettä.

Sinun on tarkkailtava suolankäyttöäsi, sillä Xyrem sisältää natriumia (ruokasuolan aineosa), joka saattaa vaikuttaa sinuun jos sinulla on aiemmin ollut korkea verenpaine, sydän- tai munuaisvaivoja. Jos otat kaksi 4,5 ml:n Xyrem-annosta joka ilta, saat niistä 0,75 g natriumia. Jos otat kaksi 9 ml:n Xyrem-annosta joka ilta, saat niistä 1,6 g natriumia. Sinun on ehkä rajoitettava suolan saantiasi.

Raskaus

Xyrem-valmisteen vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta, joten sen antamista raskaana oleville naisille ei suositella. Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Xyrem-valmisteen käyttämistä raskauden aikana ei suositella ellei lääkäri katso sitä aiheelliseksi.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Imettäminen

Ei tiedetä erittyykö Xyrem rintamaitoon. Imettämistä Xyrem-hoidon aikana ei suositella.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö:

Xyrem vaikuttaa ajokykyyn sekä työkalujen ja koneiden käyttökykyyn. Vältä autolla ajamista, raskaiden koneiden käyttöä sekä vaarallisten tai tarkkaavaisuutta vaativien toimien tekemistä vähintään 6 tunnin ajan Xyrem-annoksen ottamisen jälkeen. Kun aloitat Xyrem-hoidon, sinun on oltava erittäin varovainen ajaessasi autoa, käyttäessäsi raskaita koneita ja tehdessäsi vaarallisia tai tarkkaavaisuutta vaativia toimia, kunnes tiedät, tekeekö lääke sinut uneliaaksi seuraavana päivänä.

Muiden lääkkeiden käyttö

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

3. MITEN XYREM-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Ota Xyrem-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Varmista lääkäriltäsi tai apteekista, mikäli olet epävarma.

Tavallinen aloitusannos on 4,5 g/vrk (9 ml/vrk) jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen (2,25 g/annos eli 4,5 ml/annos). Lääkäri saattaa suurentaa annosta vähitellen enintään tasolle 9 g/vrk (18 ml/vrk) jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen (4,5 g/annos eli 9 ml/annos).

Xyrem otetaan suun kautta kahdesti joka ilta. Ota ensimmäinen annos mennessäsi nukkumaan ja toinen annos 2,5–4 tuntia myöhemmin. Sinun on ehkä pantava herätyskello soimaan varmistaaksesi, että heräät ottamaan toisen annoksen. Ruoka vähentää elimistöön imeytyvää lääkemäärää. Siksi Xyrem tulisi ottaa tietyn ajan (2–3 tuntia) kuluttua ateriasta. Valmista molemmat annokset ennen nukkumaan menoa.

Jos keskeytät Xyrem-hoidon useammaksi kuin 14 peräkkäiseksi päiväksi, ota yhteys lääkäriisi, sillä hoito on aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella.

Xyrem-valmisteen laimentaminen

Seuraavassa neuvotaan, miten Xyrem-annos valmistetaan. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta.

Xyrem-pakkaus sisältää yhden lääkepullon, mittaruiskun ja kaksi annosmittaa, joissa on turvasulkimet.

1. Pullossa on avaamattomuuden osoittava sinetti, joka on poistettava ennen ensimmäistä käyttökertaa.

Poista pullon suljin painamalla sitä alaspäin ja kiertämällä sitä vastapäivään (vasemmalle). Poistettuasi sulkimen aseta pullo pöydälle pystyasentoon. Pidä pulloa pystyasennossa ja työnnä pullon painettava adapteri pullon kaulaan. Tämä tehdään vain kun pullo avataan ensimmäisen kerran. Adapteri voidaan jättää pulloon myöhempiä käyttökertoja varten.

2. Työnnä mittaruiskun kärki pullonsuun keskustassa olevaan aukkoon ja paina lujasti alaspäin (ks. kuva 1).

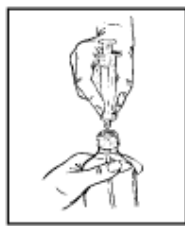


Figure 1

3. Pitele pulloa ja ruiskua toisella kädellä ja vedä ruiskuun ohjeenmukainen lääkeannos vetämällä mäntää toisella kädellä. HUOMAA: Ruiskuun ei tule lääkettä, ellei pullo ole pystyasennossa (ks. kuva 2).

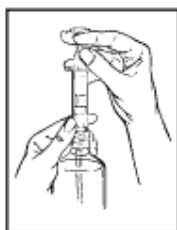


Figure 5

4. Ota ruisku ulos pullonsuun keskustassa olevasta aukosta. Tyhjennä lääke ruiskusta toiseen annosmittaan painamalla mäntää (ks. kuva 3). Tee sama toisen annosmitan kohdalla. Lisää kumpaankin annosmittaan noin 60 ml vettä (60 ml on noin 4 ruokalusikallista).

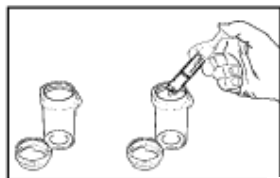


Figure 3

5. Pane annosmittoihin sulkimet kiertämällä myötäpäivään (oikealle) kunnes kuuluu napsahdus ja suljin lukittuu lapsiturvallisesti (ks. kuva 4). Huuhtele ruisku vedellä.



Figure 4

6. Aseta toinen annos vuoteesi lähelle juuri ennen nukkumaan menoa. Sinun on ehkä pantava herätyskello soimaan, jotta heräisit ottamaan toisen annoksen aikaisintaan 2,5 tunnin ja viimeistään 4 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Poista ensimmäisen annosmitan suljin painamalla turvalukitusnipukkaa ja kiertämällä suljinta vastapäivään (vasemmalle). Ota ensimmäinen annos vuoteessa istuen, laita suljin takaisin paikoilleen, ja asetu heti makuulle.
7. Kun heräät 2,5–4 tunnin kuluttua, avaa toisen annosmitan suljin. Ota toinen annos vuoteessa istuen, asetu heti makuulle ja jatka uniasi. Laita toisen mitan suljin takaisin paikoilleen.

Jos sinusta tuntuu, että Xyrem-valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkäriillesi tai apteekkiin.

Jos otat enemmän Xyrem-valmistetta kuin sinun pitäisi

Xyrem-valmisteen yliannostuksen oireita voivat olla kiihtymys, sekavuus, liikehäiriöt, hengitysvaikeudet, näön hämärtyminen, runsas hikoilu, päänsärky, oksentelu, koomaan johtava tajunnan tason lasku sekä kouristuskohtaukset. Jos otat enemmän Xyrem-valmistetta kuin sinun pitäisi, tai jos otat sitä vahingossa, hakeudu ensiapuun välittömästi. Ota etiketillä varustettu lääkepullo mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Xyrem-valmistetta

Jos unohdat ottaa ensimmäisen annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa tavalliseen tapaan. Jos unohdat ottaa toisen annoksen, jätä se väliin ja ota Xyrem-valmistetta vasta seuraavana iltana. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Xyrem-hoidon lopettamisen vaikutukset

Jatka Xyrem-valmisteen käyttämistä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Katapleksiakohtaukset saattavat uusiutua jos hoito lopetetaan, ja sinulla voi esiintyä unettomuutta, päänsärkyä, ahdistusta, huimausta, univaikeuksia, uneliaisuutta, aistiharhoja ja epänormaaleja ajatuksia.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikilla lääkkeillä, Xyrem-valmisteella voi olla haittavaikutuksia. Ne ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita. Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista, kerro siitä lääkäriillesi välittömästi. Natriumoksiabaatin käyttöön liittyy tunnetusti väärinkäytön riski. Väärinkäyttöä ei ole raportoitu narkolepsiapotilailla. Kuitenkin riippuvuutta on ilmennyt natriumoksiabaatin laittoman käytön yhteydessä.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat:

Pahoinvointi, huimaus, univaikeudet, päänsärky

Yleisiä haittavaikutuksia ovat:

Yliherkkyys, näön hämärtyminen, oksentelu, vatsakivut, ripuli, ruokahaluttomuus, heikotus, epänormaali unet, epänormaali ajatukset, väsymys, päihtynyt olo, unihalvaus, uneliaisuus, vapina, sekavuus / ajan ja paikan tajun hämärtyminen, painajaiset, unissakävely, yökastelu, hikoilu, masennus, aistiharhat, kiihtymys, verenpaineen nousu, lihaskouristukset, huonomuistisuus, ihottuma

Melko harvinaisia haittavaikutuksia ovat:

Psykoosi (psykkinen häiriö, johon voi liittyä aistiharjoja, sekavaa puhetta, sekavaa käytöstä ja kiihtymystä), vainoharhaisuus, pakkoliikkeet (tahattomat lihassupistukset), kouristukset, ulosteinkontinenssi, nokkosihottuma

Harvinaisia haittavaikutuksia ovat:

Pinnallinen hengitys tai hengityksen hidastuminen

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro siitä lääkäriillesi.

Jos haittavaikutukset huolestuttavat sinua tai havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, kerro niistä lääkäriillesi tai apteekkiin.

5. XYREM-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Vedellä laimennettua Xyrem-liuosta ei saa säilyttää yli 24 tuntia.

Avatun Xyrem-pullon käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä 40 päivän kuluttua.

Älä käytä pullossa olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Palauta käyttämättä jääneet lääkkeet apteekkiin tai kysy apteekista niiden hävittämisestä. Tämä auttaa suojelemaan ympäristöä.

6. MUUTA TIETOA

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien UCB Pharma S.A. /N.V. Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00	Luxembourg/Luxemburg UCB Pharma S.A./N.V. Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00
Česká republika UCB s.r.o. Tel: + 42 - (0) 271 031 911	Magyarország UCB Magyarország Kft. Tel.: + 36-(1) 391 0060
Danmark	Malta

UCB Nordic A/S Tlf: + 45 / 32 46 24 00	Pharmasud Ltd. Tel: +356 / 21 37 64 36
Deutschland UCB GmbH Tel: + 49 / (0)2273 563-0	Nederland UCB Pharma B.V. Tel.: +31 / (0)76-573 11 40
Eesti UCB Pharma Oy Finland Tel: +358-(9) 2290 100	Norge UCB Nordic A/S Tel: +45 / 32 46 24 00
Ελλάδα UCB A.E. Τηλ: +30 / 2109974000	Österreich UCB Pharma GmbH Tel: +43 / (0) 129180-0
España UCB Pharma, S.A. Tel: + 34 / 936 803 400	Polska UCB Pharma Sp. z o.o. Tel.: + 48 (022) 862 67 20
France UCB Pharma S.A. Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35	Portugal UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda Tel: + 351 / 21 302 5300
Ireland UCB (Pharma) Ireland Ltd. Tel: + 353 / (0)1-46 37 395	Slovenija Medis, d.o.o. Tel: + 386 1 589 69 00
Ísland Vistor hf. Tel: +354 535 7000	Slovenská republika UCB s.r.o. Tel: + 42 - (1) 254 434 174
Italia UCB Pharma S.p.A. Tel: + 39 / 011 966 01	Suomi/Finland UCB Pharma Oy Finland Puh/Tel: + 358 / (0)9-2290 100
Κύπρος Lifepharm (Z.A.M.) Ltd Τηλ: + 357 22 34 74 40	Sverige UCB Nordic A/S Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00
Latvija UCB Pharma Oy Finland Tel: + 358-(9) 2290 100	United Kingdom UCB Pharma Ltd. Tel : +44 / (0)1753 534 655
Lietuva UCB Pharma Oy Finland Tel. +358- (9) 2290 100	

Tämä seloste tarkistettiin viimeksi