

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xyrem 500 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs šķīduma ml satur 500 mg nātrija oksibāta (*Natrii oxybas*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Narkolepsijas ar katapleksiju ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāvada ārstam, kam ir pieredze miega traucējumu ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā sākumdeva ir 4,5 g nātrija oksibāta/dienā, dalot divās vienādās reizes devās pa 2,25 g. Deva jāpielāgo, ņemot vērā efektivitāti un panesību (skatīt 4.4. apakšpunktu) un palielinot vai samazinot to pa 1,5 g/dienā (t.i., 0,75 g/reizes devā) līdz maksimāli 9 g/dienā, dalot divās vienādās reizes devās pa 4,5 g. Starp devas palielināšanas reizēm ir ieteicams ievērot vismaz vienu līdz divu nedēļu intervālu. Dienas deva nedrīkst pārsniegt 9 g, jo, lietojot 18 g/dienā vai vairāk, var rasties smagi simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4,5 g reizes devu drīkst lietot tikai tad, ja tā tikusi pielāgota līdz šim devas līmenim.

Ja nātrija oksibāts un valproāts tiek lietoti vienlaicīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu), ieteicams samazināt nātrija oksibāta devu par 20%. Ieteicamā nātrija oksibāta sākumdeva, lietojot vienlaicīgi ar valproātu, ir 3,6 g naktī, iekšķīgi, dalot divās vienādās reizes devās pa aptuveni 1,8 g. Ja vienlaicīga lietošana ir attaisnojama, pacienta atbildes reakcija un panesamība jāuzrauga un deva atbilstoši jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Xyrem lietošanas pārtraukšana

Kontrolētos klīniskos pētījumos nav sistemātiski novērtēta iedarbība, kuru izraisa nātrija oksibāta lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja kopš medikamenta lietošanas pārtraukšanas ir pagājušas vairāk nekā 14 dienas, tad devas pielāgošana jāatsāk no vismazākās devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Lietojot nātrija oksibātu gados vecākiem pacientiem, rūpīgi jākontrolē motoriskās un/vai kognitīvās funkcijas pavājināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Visiem pacientiem aknu darbības traucējumiem sākumdeva jāsamazina uz pusi un rūpīgi jākontrolē atbildes reakcija uz devas palielināšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Visiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāņem vērā, ka ir ieteicams samazināt nātrija daudzumu diētā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Nātrija oksibāta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0-18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Xyrem jālieto iekšķīgi pirms naktsmiera un atkārtoti pēc 2,5-4 stundām. Ir ieteicams sagatavot abas Xyrem devas vienlaicīgi un pirms naktsmiera.

Xyrem lietošanai ir paredzēta graduēta mēršļirce un divi 90 ml mērtrauki ar bērniem neatveramu vāciņu. Katra iemēritā Xyrem deva jāielej mērtraukā un pirms lietošanas jāatšķaida ar 60 ml ūdens. Tā kā uzturvielas būtiski samazina nātrija oksibāta bioloģisko pieejamību, tad pacientiem jāpaēd vismaz vairākas (2-3) stundas pirms gulētiešanas un Xyrem pirmās devas lietošanas. Pacientiem vienmēr jāievēro viens un tas pats intervāls starp maltīti un devas lietošanu. Devas jāizlieto 24 stundu laikā pēc pagatavošanas vai jāiznīcina.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar smagu depresiju.

Pacienti ar sukcinsemialdehiddehidrogenāzes deficītu.

Pacienti, kas tiek ārstēti ar opioīdiem vai barbiturātiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Xyrem var izraisīt elpošanas nomākumu

Elpošanas un CNS nomākums

Nātrija oksibāts var izraisīt arī elpošanas nomākumu. Veseliem indivīdiem tika novērota apnoja un elpošanas nomākums pēc 4,5 g (divkārstotas ieteicamās sākumdevas) vienreizējas lietošanas tukšā dūšā. Ir nepieciešams iztaujāt pacientu, lai noskaidrotu centrālās nervu sistēmas (CNS) vai elpošanas nomākuma pazīmju esamību. Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kam jau ir elpošanas traucējumi. Lietojot nātrija oksibātu pacientiem ar $\text{KMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$, viņi rūpīgi jānovēro saistībā ar lielāku miega apnojas risku.

Apmēram 80% pacientu, kas lietoja nātrija oksibātu klīnisko pētījumu laikā, turpināja lietot arī CNS stimulējošu līdzekli. Nav zināms, vai tas ietekmēja elpošanu nakts laikā. Ārstam, kas gatavojas palielināt nātrija oksibāta devu (skatīt 4.2. apakšpunktu), jāzina, ka līdz 50% narkolepsijas pacientu rodas miega apnoja.

- *Benzodiazepīni*
Elpošanas nomākuma riska iespējamās palielināšanās dēļ, jāizvairās no benzodiazepīnu un nātrija oksibāta vienlaicīgas lietošanas.
- *Alkohols un CNS depresanti*

Lietojot nātrija oksibātu vienlaicīgi ar alkoholu vai jebkurām citām CNS nomācošām zālēm, var pastiprināties nātrija oksibāta CNS nomācošā ietekme, kā arī palielināties elpošanas nomākuma risks, tāpēc pacienti jābrīdina nelietot alkoholu vienlaikus ar nātrija oksibātu.

- *Gamma hidroksibutirāta (GHB) dehidrogenāzes inhibitori*
Pacientiem, kuri tiek vienlaicīgi ārstēti ar valproātu vai citiem GHB dehidrogenāzes inhibitoriem, jāievēro piesardzība, jo, lietojot nātrija oksibātu kopā ar valproātu, novērota farmakokinētiska un farmakodinamiska mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja vienlaicīga lietošana ir attaisnojama, jāapsver devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Turklāt, pacienta atbildes reakcija un panesamība jāuzrauga, un deva atbilstoši jāpielāgo.
- *Topiramāts*
Klīniski novērota koma un palielināta GHB koncentrācija plazmā pēc vienlaikus nātrija oksibāta un topiramāta lietošanas. Tāpēc pacienti jābrīdina nelietot topiramātu vienlaikus ar nātrija oksibātu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ļaunprātīgas lietošanas potenciāls un atkarība

Nātrija oksibāts, kas ir GHB nātrija sāls, ir CNS nomācoša aktīvā viela ar labi zināmu ļaunprātīgas lietošanas potenciālu. Pirms ārstēšanas ārstiem jānoskaidro, vai pacienta anamnēzē ir predispozīcija ļaunprātīgai zāļu lietošanai. Pacienti regulāri jānovēro un, ja ir aizdomas par ļaunprātīgu lietošanu, ārstēšana ar nātrija oksibātu jāpārtrauc.

Ir atsevišķi ziņojumi par atkarības rašanos pēc neatļautas GHB lietošanas bieži un atkārtoti (18-250 g/dienā), pārsniedzot terapeitisko devu. Lai gan nav skaidri pierādīts, ka, lietojot nātrija oksibāta terapeitisko devu, rodas atkarība, tomēr nevar izslēgt šādu iespēju.

Pacienti ar porfīriju

Tiek uzskatīts, ka nātrija oksibāta lietošana nav droša pacientiem ar porfīriju, jo ir pierādīts, ka tas ir porfirogēnisks dzīvniekiem vai *in vitro*.

Neiropsihiski traucējumi

Nātrija oksibāta terapijas laikā pacientiem var rasties apjukums. Šādā gadījumā ir nepieciešams pilnīgi novērtēt viņu stāvokli un veikt individuāli atbilstošus pasākumus. Citi neiropsihiski traucējumi ir nemiers, psihoze, paranoja, halucinācijas un uzbudinājums. Ir nepieciešams rūpīgi un nekavējoši novērtēt nātrija oksibāta terapijas laikā radušos domāšanas traucējumus, tajā skaitā domas par vardarbīgu rīcību (tostarp par kaitējumu apkārtējiem) un/vai uzvedības traucējumus.

Ir nepieciešams rūpīgi un nekavējoši novērtēt nātrija oksibāta terapijas laikā radušos depresiju. Pacienti, kam anamnēzē ir depresija un/vai pašnāvības mēģinājums, jānovēro īpaši rūpīgi, lai konstatētu depresijas simptomu rašanos nātrija oksibāta lietošanas laikā. Xyrem lietošana ir kontrindicēta depresijas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja nātrija oksibāta terapijas laikā pacientam ir urīna vai izkārnījumu nesaturēšana, tad ārstam jāizvērtē diagnostisku izmeklējumu nepieciešamība, lai izslēgtu citus etioloģiskos faktoros.

Ir ziņots par gadījumiem, kad pacienti, kurus klīniskos pētījumos ārstēja ar nātrija oksibātu, sāka staigāt miegā. Nav skaidrs, vai daži vai visi šie gadījumi atbilst īstam somnambulismam (parasomnijai, kas rodas ne-REM miega laikā), vai jebkuram citam specifiskam medicīniskam traucējumam. Jāņem vērā, ka ikvienam pacientam, kas staigā miegā, ir traumu un sev pašam nodarīta kaitējuma risks. Tādēļ ir pilnīgi jāizvērtē gadījumi, kad pacients staigā miegā, un jāapsver atbilstošu pasākumu nepieciešamība.

Nātrija lietošana

Pacienti, kas lieto nātrija oksibātu, papildus uzņem no 0,82 g nātrija (lietojot Xyrem devu 4,5 g/dienā) līdz 1,6 g nātrija (lietojot Xyrem devu 9 g/dienā) ik dienu. Pacientiem, kam ir sirds mazspēja, hipertensija vai pavājinātas nieru funkcijas, noteikti jāapsver iespēja samazināt nātrija daudzumu diētā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Nātrija oksibāta lietošanas pieredze gados vecākiem pacientiem ir ļoti ierobežota. Tādēļ nātrija oksibāta terapijas laikā ir nepieciešams rūpīgi novērot gados vecākus pacientus, lai konstatētu motoriskās un/vai kognitīvās funkcijas traucējumus.

Epilepsijas pacienti

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar nātrija oksibātu, ir novēroti krampji. Nav pierādīts nātrija oksibāta drošums un efektivitāte epilepsijas pacientiem, un tādēļ tā lietošana nav ieteicama.

Rikošeta fenomens un lietošanas pārtraukšanas sindroms

Kontrolētos klīniskajos pētījumos nav sistemātiski novērtēta ietekme, ko rada nātrija oksibāta lietošanas pārtraukšana. Dažiem pacientiem pēc nātrija oksibāta terapijas pārtraukšanas katapleksija var atkārtoties un būt biežāka, tomēr tas var būt slimības gaitas parastu pārmaiņu dēļ. Lai gan pieredze, kas gūta klīniskos pētījumos, lietojot nātrija oksibāta terapeitiskas devas narkolepsijas/katapleksijas pacientiem, skaidri neliecina par lietošanas pārtraukšanas sindromu, tomēr retos gadījumos pēc GHB terapijas pārtraukšanas ir novērots bezmiegs, galvassāpes, nemiers, reibonis, miega traucējumi, miegainība, halucinācijas un psihiski traucējumi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nātrija oksibāta un alkohola vienlaikus lietošana var izraisīt nātrija oksibāta centrālo nervu sistēmu nomācošās ietekmes pastiprināšanos. Pacienti jābrīdina nelietot nekādus alkoholiskus dzērienus vienlaikus ar nātrija oksibātu.

Nātrija oksibātu nedrīkst kombinēt ar sedatīviem vai miega līdzekļiem, vai citiem CNS nomācošiem līdzekļiem.

Nomierinošie miega līdzekļi

Zāļu mijiedarbības pētījumos, kuros iesaistīja veselus pieaugušos, netika pierādīta nātrija oksibāta (vienreizēja deva 2,25 g) un lorazepāma (vienreizēja deva 2 mg), un zolpidēma tartrāta (vienreizēja deva 5 mg) farmakokinētiskā mijiedarbība. Pēc vienlaikus nātrija oksibāta (2,25 g) un lorazepāma (2 mg) lietošanas tika novērota pastiprināta miegainība. Farmakodinamiskā mijiedarbība ar zolpidēmu nav novērtēta. Kad lielākas nātrija oksibāta devas līdz 9 g/dienā kombinē ar lielākām miega līdzekļu devām (rekomendējamo devu robežās), farmakodinamiskās mijiedarbības simptomi saistīti ar CNS depresiju, un/vai nevar izslēgt elpošanas nomākumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tramadols

Zāļu mijiedarbības pētījumos, kuros iesaistīja veselus pieaugušos, netika pierādīta nātrija oksibāta (vienreizēja deva 2,25 g) un tramadola (vienreizēja deva 100 mg) farmakokinētiskā/farmakodinamiskā mijiedarbība. Kad lielākas nātrija oksibāta devas līdz 9 g/dienā kombinē ar lielākām opioīdu devām (rekomendējamo devu robežās), farmakodinamiskās mijiedarbības simptomi saistīti ar CNS depresiju, un/vai nevar izslēgt elpošanas nomākumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Antidepresanti

Zāļu mijiedarbības pētījumos, kuros iesaistīja veselus pieaugušos, netika pierādīta nātrija oksibāta (vienreizēja deva 2,25 g) un antidepresanta protriptilīna hidrohlorīda (vienreizēja deva 10 g), un duloksetīna (60 mg pie līdzsvara stāvokļa) farmakokinētiskā mijiedarbība. Nekāda papildus ietekme uz miegainību netika novērota, salīdzinot vienreizējās devas vienam pašam nātrija oksibātam (2,25 g) un nātrija oksibātam (2,25 g) kombinācijā ar duloksetīnu (60 mg pie līdzsvara stāvokļa). Antidepresanti tika lietoti katapleksijas ārstēšanā. Nevar izslēgt antidepresantu un nātrija oksibāta iespējamo papildinošo ietekmi. Ja nātrija oksibāts tiek lietots vienlaikus ar tricikliskajiem antidepresantiem, tad palielinās blakusparādību biežums.

Modafinils

Zāļu mijiedarbības pētījumos, kuros iesaistīja veselus pieaugušos, netika pierādīta nātrija oksibāta (vienreizēja deva 4,5 g) un modafinila (vienreizēja deva 200 g) farmakokinētiskā mijiedarbība.

Narkolepsijas klīniskos pētījumos apmēram 80% pacientu nātrija oksibāts tika lietots vienlaikus ar CNS stimulējošām vielām. Nav zināms, vai tas ietekmēja elpošanu nakts laikā.

Omeprazols

Omeprazola vienlaikus lietošanai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz nātrija oksibāta farmakokinētiku. Tādēļ nav nepieciešams pielāgot nātrija oksibāta devu, ja to lieto vienlaikus ar protonu sūkņa inhibitoriem.

Ibuprofēns

Zāļu mijiedarbības pētījumos, kuros iesaistīja veselus pieaugušos, netika pierādīta nātrija oksibāta un ibuprofēna farmakokinētiskā mijiedarbība.

Diklofenaks

Zāļu mijiedarbības pētījumos, kuros iesaistīja veselus pieaugušos, netika pierādīta nātrija oksibāta un diklofenaka farmakokinētiskā mijiedarbība. Psihometrisko testu rezultāti uzrādīja, ka, lietojot vienlaicīgi nātrija oksibātu un diklofenaku veseliem brīvprātīgajiem, samazinājās uzmanības deficīts, ko izraisīja tikai Xyrem lietošana.

GHB hidrogenāzes inhibitori

Tā kā nātrija oksibātu metabolizē GHB dehidrogenāze, tad ir potenciāls risks, ka var rasties mijiedarbība ar zālēm, kas stimulē vai kavē šo enzīmu (piemēram, ar valproātu, fenitoīnu vai etosuksimīdu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nātrija oksibāta (6 g dienā) un valproāta (1250 mg dienā) vienlaicīga lietošana izraisīja sistēmiskas nātrija oksibāta iedarbības palielināšanos par aptuveni 25% bez nozīmīgām C_{max} izmaiņām. Ietekmi uz valproāta farmakokinētiskajām īpašībām nenovēroja. Rezultātā farmakodinamiskā iedarbība, tostarp, kognitīvās funkcijas traucējumu un miegainības palielināšanās, lietojot vienlaicīgi, bija lielāka nekā lietojot katras zāles atsevišķi. Ja vienlaicīga lietošana ir attaisnojama, pacienta atbildes reakcija un panesība jāuzrauga un deva atbilstoši jāpielāgo, ja nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Topiramāts

Nevar izslēgt iespējamu farmakodinamisku un farmakokinētisku mijiedarbību, vienlaikus lietojot nātrija oksibātu un topiramātu, jo tika ziņots par klīniski novērotu komu un palielinātu GHB koncentrāciju plazmā pacientam(-iem) pēc vienlaikus nātrija oksibāta un topiramāta lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumi *in vitro*, izmantojot cilvēka aknu mikrosomu kultūras, liecina, ka nātrija oksibāts būtiski nenomāc cilvēka izoenzīmu aktivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumos ar dzīvniekiem nav pierādīta teratogenitāte, taču gan ar žurkām, gan ar trušiem veiktos pētījumos konstatēta embrioletalitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dati par ierobežotu grūtnieču skaitu uzrāda uz iespējamo paaugstināto spontāno abortu risku pirmajā trimestrī. Līdz šim citi nozīmīgi epidemioloģiski dati nav pieejami. Ierobežotie dati par lietošanu grūtniecības otrā un trešā trimestra laikā neliecina ne par nātrija oksibāta izraisītām malformācijām, ne fetālu/neonātālu toksicitāti.

Nav ieteicams lietot nātrija oksibātu grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nātrija oksibāts un/vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Ir novērotas miega paradumu izmaiņas zīdaiņiem, kurus mātes baroja ar krūti terapijas laikā, kas var būt saistīts ar nātrija oksibāta ietekmi uz nervu sistēmu. Nātrija oksibātu nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Klīniskie dati par nātrija oksibāta ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pētījumi žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot GHB devās līdz 1 000 mg/kg/dienā, neuzrādīja kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nātrija oksibāts būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Vismaz sešas stundas pēc nātrija oksibāta lietošanas pacients nedrīkst veikt aktivitātes, kas prasa pilnīgu psihisku modrību vai motorisku koordināciju, piemēram, mehānismu apkalpošanu vai transportlīdzekļa vadīšanu.

Nātrija oksibāta lietošanas sākumā, kamēr pacients nezina, vai šī medikamenta iedarbība turpināsies arī nākamajā dienā, viņam jābūt īpaši piesardzīgam, vadot transportlīdzekli, apkalpojot smagus mehānismus vai veicot jebkuru citu uzdevumu, kas var būt bīstams vai prasīt pilnīgu psihisku modrību.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ir ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām: reiboni, sliktu dūšu un galvassāpēm; šīs blakusparādības radās 10-20% pacientiem. Vissmagākās blakusparādības ir pašnāvības mēģinājums, psihoze, elpošanas nomākums un krampji.

Nātrija oksibāta drošums un efektivitāte narkolepsijas simptomu ārstēšanai tika apstiprināta četros daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos paralēlu grupu pētījumos narkolepsijas pacientiem ar katapleksiju, izņemot vienu pētījumu, kurā katapleksija nebija iekļaušanas kritērijs. Veikti divi 3. fāzes un viens 2. fāzes dubultakls, paralēlu grupu, placebo kontrolēts pētījums, lai novērtētu nātrija oksibāta lietošanu pie fibromialģijas. Turklāt, randomizēti, dubultakli, placebo kontrolēti, krusteniski zāļu mijiedarbības pētījumi ar ibuprofēnu, diklofenaku, valproātu tika veikti veseliem cilvēkiem, un tie apkopoti 4.5. apakšpunktā.

Papildus blakusparādībām, par kurām ziņots klīnisko pētījumu laikā, ir ziņots par blakusparādībām pēcreģistrācijas periodā. Ne vienmēr iespējams precīzi novērtēt to biežumu ārstējamajā populācijā.

Blakusparādību kopsavilkums

Blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai.

Biežuma novērtējums: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Bieži: nazofaringīts, sinusīts

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: paaugstināta jutība

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: anoreksija, pazemināta apetīte

Nav zināmi: dehidratācija, palielināta apetīte

Psihiskie traucējumi

Bieži: depresija, katapleksija, nemiers, patoloģiski sapņi, apjukuma stāvoklis, dezorientācija, nakts murgi, staigāšana miegā, miega traucējumi, bezmiegs, vidēji smags bezmiegs, nervozitāte

Retāk: pašnāvības mēģinājums, psihoze, paranoja, halucinācijas, domāšanas traucējumi, uzbudinājums, agrīns bezmiegs

Nav zināmi: pašnāvības domas, slepkavnieciska tieksme, agresivitāte, eiforisks noskaņojums, ar miegu saistīti ēšanas traucējumi, panikas lēkmes, mānija / bipolāri traucējumi, maldi, zobu griešana, aizkaitināmība un paaugstināts libido

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: reibonis, galvassāpes

Bieži: miega paralīze, miegainība, trīce, līdzsvara traucējumi, uzmanības traucējumi, hipoestēzija, parestēzija, miegainība disgeizija

Retāk: mioklonuss, amnēzija, nemierīgo kāju sindroms

Nav zināmi: krampji, samaņas zudums, diskinēzija

Acu bojājumi

Bieži: neskaidra redze

Ausu un labirinta bojājumi

Bieži: vertigo

Nav zināmi: troksnis ausīs

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: sirdsklauves

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: hipertensija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: aizdusa, krākšana, deguna nosprostojums

Nav zināmi: elpošanas nomākums, miega apnoja

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša (sievietēm sliktas dūšas biežums ir lielāks nekā vīriešiem)

Bieži: vemšana, caureja, sāpes vēdera augšdaļā

Retāk: izkārnījumu nesaturēšana

Nav zināmi: sausums mutē

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: hiperhidroze, izsitumi

Nav zināmi: nātrene, angioedēma, seboreja

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: artralģijas, muskuļu spazmas, muguras sāpes

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Bieži: nakts enurēze, urīna nesaturēšana

Nav zināmi: bieža urinēšana / neatliekama vajadzība urinēt, niktūrija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija, nogurums, reibuma sajūta, perifēra tūska

Izmeklējumi

Bieži: paaugstināts asinsspiediens, ķermeņa masas samazināšanās

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas

Bieži: kritieni

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Dažiem pacientiem pēc nātrija oksibāta terapijas pārtraukšanas katapleksija var atkārtoties un būt biežāka, tomēr tas var būt slimības gaitas parastu pārmaiņu dēļ. Lai gan pieredze, kas gūta klīniskajos pētījumos, lietojot nātrija oksibāta terapeitiskas devas narkolepsijas/katapleksijas slimniekiem, skaidri neliecina par lietošanas pārtraukšanas sindromu, tomēr retos gadījumos pēc GHB terapijas pārtraukšanas ir novērotas tādas nevēlamas blakusparādības, kā bezmiegs, galvassāpes, nemiers, reibonis, miega traucējumi, miegainība, halucinācijas un psihiski traucējumi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Informācija par pazīmēm un simptomiem, kas saistīti ar nātrija oksibāta pārdozēšanu, ir ierobežota. Vairums datu ir iegūti GHB neatļautas lietošanas gadījumos. Nātrija oksibāts ir GHB nātrija sāls. Ar pārtraukšanas sindromu saistītie gadījumi ir novēroti, lietojot devas, kas ir lielākas nekā terapeitiskās.

Simptomi

Pacientiem bija dažādas pakāpes apziņas nomākums, kas var strauji svārstīties no apjukuma, uzbudinājuma, kauslīguma un ataksijas līdz komai. Var novērot vemšanu (arī tad, ja ir apziņas traucējumi), svīšanu, galvassāpes un psihomotoro prasmju pasliktināšanos. Ir ziņots par neskaidru redzi. Lietojot lielākas devas, ir novērota komas padziļināšanās. Ir ziņots par mioklonusu un toniski-kloniskiem krampjiem. Ir ziņojumi par elpošanas biežuma un dziļuma samazināšanos, un par dzīvību apdraudošu elpošanas nomākumu, kad ir nepieciešama intubācija un plaušu mākslīgā ventilācija. Ir novērota Čeina-Stoksa elpošana un apnoja. Līdztekus bezsamaņai var būt bradikardija un hipotermija, kā arī muskuļu hipotonija, taču cīpslu refleksi nemainās. Bradikardija izzūd pēc atropīna intravenozas ievadīšanas.

Rīcība

Ja ir aizdomas par vairāku vielu vienlaikus lietošanu, var apsvērt kuņģa skalošanas nepieciešamību. Tā kā vemšana var rasties arī apziņas traucējumu gadījumos, var būt attaisnota atbilstoša poza (guļus uz kreisajiem sāniem) un elpceļu aizsardzība, veicot intubāciju. Lai gan pacientiem, kas ir dziļā komā, var nebūt rīkles refleksa, tomēr pat bezsamaņā esoši pacienti var kļūt kauslīgi intubācijas laikā, un tādēļ jāapsver ātras darbības anestēzijas līdzekļu ievadīšana (nelietojot sedatīvus līdzekļus).

Nav gaidāma nātrija oksibāta centrāli nomācošās iedarbības pārtraukšana, lietojot flumazenilu. Nav pietiekamas pieredzes, lai GHB pārdozēšanas gadījumā ieteiktu lietot naloksonu. Nav pētīta hemodialīzes un citu ekstrakorporālās dialīzes veidu izmantošana nātrija oksibāta pārdozēšanas gadījumā. Tomēr nātrija oksibāta ātrā metabolisma dēļ šie pasākumi nav attaisnoti.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi nervu sistēmu ietekmējoši līdzekļi, ATĶ kods: N07XX04

Nātrija oksibāts ir centrālo nervu sistēmu nomācošs līdzeklis, kas samazina pārlietu lielu miegainību dienas laikā un katapleksiju pacientiem, kam ir narkolepsija, un maina miega struktūru, samazinot fragmentēto nakts miegu. Nav zināms precīzs mehānisms, kā nātrija oksibāts ietekmē katapleksiju, tomēr tiek uzskatīts, ka nātrija oksibāts veicina lēno (delta) viļņu miegu un padziļina miegu nakts laikā. Lietots pirms naktsmiega, nātrija oksibāts pastiprina miega 3. un 4. stadiju un palielina miega latentumu, mazinot miega sākuma REM periodu (SOREMP) biežumu. Var būt iesaistīti arī citi

mehānismi, kas vēl jāizskaidro. Klīnisko pētījumu datu bāzē apkopotā informācija liecina, ka vairāk nekā 80% pacientu vienlaikus turpināja lietot stimulējošus līdzekļus.

Nātrija oksibāta lietošana narkolepsijas simptomu ārstēšanā tika apstiprināta četros multicentru randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos, paralēlu grupu pētījumos (1., 2., 3. un 4. pētījums) pacientiem ar narkolepsiju ar katapleksiju, izņemot 2. pētījumu, kurā katapleksija nebija iekļaušanas kritērijs. Vienlaicīga stimulantu lietošana bija aizliegta visos pētījumos (izņemot aktīvās ārstēšanas fāzi 2. pētījumā); antidepresanti tika atcelti pirms aktīvās ārstēšanas visos pētījumos, izņemot 2. pētījumu. Katrā pētījumā dienas deva tika sadalīta divās vienādās reizes devās. Katru vakaru pirmā deva tika lietota pirms naktsmiega, bet otrā – pēc 2,5-4 stundām.

1. tabula Klīnisko pētījumu par nātrija oksibāta lietošanu narkolepsijas ārstēšanā kopsavilkums

Pētījums	Primārā efektivitāte	N=	Sekundārā efektivitāte	Ilgums	Aktīvā ārstēšana un deva (g/d)
1.pētījums	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Miega struktūra/ Katapleksija/Snaudas/FOSQ	8 nedēļas	Xyrem 4,5 – 9
2.pētījums	EDS (MWT)	231	Miega struktūra/ ESS/CGIc/Snaudas	8 nedēļas	Xyrem 6 – 9 Modafinil 200-600 mg
3.pētījums	Katapleksija	136	EDS (ESS)/CGIc/Snaudas	4 nedēļas	Xyrem 3 – 9
4.pētījums	Katapleksija	55	Nekāda	4 nedēļas	Xyrem 3 – 9

EDS – palielināta miegainība dienā; ESS – Epvorta miegainības skala; MWT – Nomoda testa veikšana; Snaudas – Netīšo dienas snaudu skaits; CGIc – Klīniskais Globālais iespaids par izmaiņām; FOSQ – Funkcionālie miega aptaujas rezultāti

1. pētījumā bija iesaistīti 246 pacienti ar narkolepsiju, un tie tika iekļauti 1 nedēļas titrēšanas periodā. Primārie efektivitātes mērījumi bija izmaiņas palielinātā miegainībā dienas laikā, kas tika mērīta pēc Epvorta miegainības skalas (ESS), un izmaiņas vispārējā pacienta narkolepsijas simptomu smagumā, ko vērtēja pētnieki, lietojot Klīnisko Globālo iespaidu par izmaiņām (CGI-c).

2. tabula ESS kopsavilkums 1. pētījumā

Epvorta miegainības skala (ESS; variācijas 0-24)				
Devas grupa [g/d (n)]	Pamatā	Beigās	Mediānās izmaiņas no pamata rādītāja	Izmaiņas no pamata rādītāja, salīdzinot ar placebo (p-vērtība)
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

3. tabula CGI-c kopsavilkums 1. pētījumā

Klīniskais globālais iespaids par izmaiņām (CGI-c)		
Devas grupa [g/d (n)]	Respondenti* N (%)	Izmaiņas no pamata rādītāja, salīdzinot ar placebo (p-vērtība)
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

* CGI-c dati tika analizēti, kā respondentus nosakot tos pacientus, kam bija vērojama ļoti liela uzlabošanās vai liela uzlabošanās.

2. pētījums salīdzināja perorāli lietotā nātrija oksibāta, modafinila un nātrija oksibāta + modafinila efektivitāti ar placebo dienas miegainības narkolepsijas gadījumā ārstēšanā. 8 nedēļu dubultklā periodā pacienti lietoja modafinilu tiem norādītajā devā vai placebo ekvivalentu. Nātrija oksibāta vai placebo ekvivalenta deva bija 6 g/dienā pirmās 4 nedēļas, un tā tika palielināta līdz 9 g/dienā atlikušajām 4 nedēļām. Primārais efektivitātes mērījums bija palielināta miegainība dienas laikā, kas tika vērtēta pēc objektīvas atbildes MWT.

4. tabula MWT kopsavilkums 2. pētījumā

2. PĒTĪJUMS				
Devas grupa	Pamatā	Beigās	Mediānās izmaiņas no pamata rādītāja	Izmaiņas no pamata rādītāja, salīdzinot ar placebo (p- vērtība)
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Nātrija oksibāts (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Nātrija oksibāts + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

3. pētījumā bija iekļauti 136 narkolepsijas pacienti ar vidēji smagu līdz smagu katapleksiju (mediāno katapleksijas lēkmju skaits nedēļā bija 21). Primārā efektivitāte tika vērtēta, mērot katapleksijas lēkmju biežumu.

5. tabula 3. pētījuma rezultātu apkopojums

Deva	Indivīdu skaits	Katapleksijas lēkmes		
3. pētījums		Sākumā	Vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo	Izmaiņas no sākotnējā, salīdzinot ar placebo (p-vērtība)
Vidējais lēkmju skaits nedēļā				
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/dienā	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/dienā	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/dienā	33	23,5	-16	0,0008

4. pētījumā tika iekļauti 55 narkolepsijas pacienti, kas bija lietojuši nātrija oksibātu 7-44 mēnešus un bija informēti par šo zāļu lietošanu. Pacienti tika iedalīti grupās pēc nejaušības principa un vai nu turpināja lietot nātrija oksibātu stabilā devā, vai lietoja placebo. 4. pētījums tika īpaši plānots, lai novērtētu nātrija oksibāta nepārtraukto efektivitāti pēc ilgstošas lietošanas. Šajā klīniskajā pētījumā primārās efektivitātes mērs bija katapleksijas lēkmju biežums.

6. tabula 4. pētījuma rezultātu apkopojums

Ārstēšanas grupa	Indivīdu skaits	Katapleksijas lēkmes		
		Sākumā	Vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo	Izmaiņas no sākotnējā, salīdzinot ar placebo (p-vērtība)
4. pētījums				
		Vidējais lēkmju skaits divās nedēļās		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Nātrija oksibāts	26	1,9	0	p < 0,001

4. pētījumā pacientiem, kam deva bija 6 līdz 9 g/dienā, atbildes reakcija bija skaitliski līdzīga, bet pacientiem, kam deva bija mazāka par 6 g/dienā, zāļu iedarbība netika konstatēta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc iekšķīgas lietošanas nātrija oksibāts tiek ātri un gandrīz pilnīgi absorbēts; absorbciju paildzina un pavājina maltīte, kuras sastāvā ir liels tauku daudzums. Zāles tiek izvadītas galvenokārt metabolizētā veidā; eliminācijas pusperiods ir 0,5-1 stunda. Farmakokinētika ir nelineāra, un laukums zem plazmas koncentrācijas līknes (LZL), salīdzinot ar laika līkni, palielinās 3,8 reizes, ja deva tiek divkāršota (no 4,5 g līdz 9 g). Lietojot atkārtoti, farmakokinētika nemainās.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas nātrija oksibāts tiek ātri absorbēts; absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 88%. Vidējās maksimālās plazmas koncentrācijas (1. un 2. maksimālā koncentrācija) pēc 9 g dienas devas, kas sadalīta divās vienādās reizes devās un lietota ar četru stundu starplaiku, lietošanas bija attiecīgi 78 un 142 µg/ml. Vidējais laiks, kurā tiek sasniegta maksimālā plazmas koncentrācija (T_{max}) bija 0,5-2 stundas astoņos farmakokinētikas pētījumos. Pēc iekšķīgas lietošanas nātrija oksibāta līmenis plazmā paaugstinājās pilnīgi proporcionāli, atbilstoši devas palielinājumam. Nav pētītas vienreizējas devas, kas lielākas par 4,5 g. Lietojot nātrija oksibātu tūlīt pēc lielu daudzumu tauku saturošas maltītes, absorbcija aizkavējās (vidējais T_{max} palielinājās no 0,75 stundām līdz 2,0 stundām), maksimālais līmenis plazmā (C_{max}) pazeminājās par vidēji 58%, un sistēmiskā ietekme (LZL) samazinājās par 37%.

Izkliede

Nātrija oksibāts ir hidrofilis savienojums, kura šķietamais sadales tilpums ir vidēji 190-384 ml/kg. Ja nātrija oksibāta koncentrācija ir 3-300 µg/ml, tad mazāk nekā 1% ir saistīts ar plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka metabolisms ir nātrija oksibāta galvenais eliminācijas ceļš, veidojot oglekļa dioksīdu un ūdeni trikarboksilskābes (Krebsa) ciklā, un sekundāri ar β-oksidācijas palīdzību. Primārajā ceļā tiek iesaistīts citosoliskais, ar NADP⁺ saistītais enzīms - GHB dehidrogenāze, kas katalizē nātrija oksibāta pārvēršanos par sukcinsemialdehīdu, kas pēc tam tiek bioloģiski pārvērsts par sukcinskābi ar enzīma – sukcinsemialdehīddehidrogenāzes – palīdzību. Sukcinskābe iesaistās Krebsa ciklā, kur tiek metabolizēta par oglekļa dioksīdu un ūdeni. Otrais mitohondriālais oksidoreduktāzes enzīms – transhidrogenāze – arī katalizē pārvēršanos par sukcinsemialdehīdu α-ketoglutarāta klātbūtnē. Alternatīvais bioloģiskās pārvēršanas ceļš ietver β-oksidāciju caur 3,4-dihidroksibutirātu līdz acetilkoenzīmam A, kas arī iesaistās citronskābes ciklā, veidojot oglekļa dioksīdu un ūdeni. Aktīvi metabolīti nav identificēti.

Pētījumi *in vitro*, izmantojot cilvēka aknu mikrosomu kultūras, liecina, ka nātrija oksibāts būtiski nenomāc šādu cilvēka izoenzīmu aktivitāti: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A koncentrācijā līdz 3 mM (378 µg/ml). Šis līmenis ir ievērojami augstāks nekā līmenis, kas tiek sasniegts, lietojot terapeitiskas devas.

Eliminācija

Nātrija oksibāta klīrenss ir gandrīz pilnīgs, bioloģiski pārvēršoties par oglekļa dioksīdu, kas pēc tam tiek izvadīts izelpojot. 6-8 stundas pēc devas lietošanas cilvēka urīnā ir atrodami vidēji mazāk nekā 5% nepārveidota medikamenta. Ar fekālijām izdalās niecīgs daudzums.

Gados vecāki pacienti

Ierobežotam skaitam pacientu, kas vecāki par 65 gadiem, nātrija oksibāta farmakokinētikā nebija atšķirības, salīdzinājumā ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem.

Pediātriskā populācija

Nav pētīta nātrija oksibāta farmakokinētika bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nierēm nav būtiskas nozīmes nātrija oksibāta izvadīšanā, tad nav veikti farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem; nav paredzams, ka nieru funkcijas ietekmē nātrija oksibāta farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Nātrija oksibāts tiek pakļauts ievērojamam persistētam (aknu pirmā loka) metabolismam. Cirozes pacientiem pēc vienreizējas perorālas 25 mg/kg devas LZL vērtības divkāršojās; šķietamais perorālais klīrenss samazinājās no 9,1 veselīgiem pieaugušiem līdz 4,5 un 4,1 ml/min/kg attiecīgi A grupas (bez ascīta) un C grupas (ar ascītu) pacientiem. C grupas un A grupas pacientiem eliminācijas pusperiods bija ievērojami garāks nekā kontroles grupas indivīdiem (vidējais $t_{1/2}$ bija 59 un 32, salīdzinot ar 22 minūtēm). Visiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem sākumdeva jāsamazina uz pusi, un rūpīgi jākontrolē atbildes reakcija uz devas palielināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rase

Rases ietekme uz nātrija oksibāta metabolismu nav novērtēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nātrija oksibāta atkārtota lietošana žurkām (90 dienas un 26 nedēļas) un suņiem (52 nedēļas) neradīja nekādas nozīmīgas pārmaiņas klīnisko bioķīmisko un mikro- un makropatoloģijas izmeklējumu rezultātos. Ar ārstēšanu saistītās klīniskās pazīmes lielākoties bija sedācija, samazināts barības patēriņš un ķermeņa masas sekundāras pārmaiņas, ķermeņa masas un orgānu masas pieaugums. Žurkām un suņiem ietekme NOEL līmenī bija mazāka (~50%) nekā cilvēkiem. Nātrija oksibāts bija nemutagēnisks un neklastogēnisks *in vitro* un *in vivo*.

Gamma butirolaktons (GBL) - GHB pirmzāle - tika pārbaudīta, pakļaujot tādai pat ietekmei, kāda paredzēta cilvēkiem (1,21-1,64 reizes), un NTP to klasificēja kā nekancerogēnu žurkām un apšaubāmi kancerogēnu pelēm nelielā feohromocitomu skaita pieauguma dēļ, ko bija grūti interpretēt lielās mirstības dēļ augsta riska grupā. Oksibāta kancerogenitātes pētījumā žurkām netika identificēti ar savienojumu saistīti audzēji.

GHB neietekmēja pārošanos, vispārējo auglību un spermas rādītājus un neizraisīja embriofetālu toksicitāti žurkām, kas tika pakļautas 1000 mg GHB /kg/dienā radītai ietekmei (1,64 reizes lielākai nekā ietekmei uz cilvēkiem, un aprēķinot dzīvniekiem, kas nav grūsni). F₁ dzīvniekiem, kas saņēma lielas devas, palielinājās perinatālā mirstība, un samazinājās mazuļu vidējā ķermeņa masa zīdīšanas perioda laikā. Nebija iespējams noteikt saistību starp šo ietekmi uz attīstību un toksisku ietekmi uz māti. Trušiņiem tika novērota neliela fetotoksicitāte.

Zāļu atšķirības pētījumi liecina, ka GHB producē unikālus, atšķirīgus stimulus, kas savā ziņā ir līdzīgi alkohola, morfija un dažu GABA-mimētisku zāļu izraisītajiem. Vienādas lietošanas pētījumiem žurkām, pelēm un pērtiņiem bija pretēji rezultāti, turpretim grauzējiem tika skaidri pierādīta GHB tolerance, kā arī alkohola un baklofena krustotā tolerance.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Attīrīts ūdens
Ābolskābe pH pielāgošanai
Nātrija hidroksīds pH pielāgošanai

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

Pēc pirmās atvēršanas: 40 dienas

Pēc atšķaidīšanas mērtraukā zāles jāizlieto 24 stundu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai

180 ml šķīdums 240 ml dzintarkrāsas, ovālā PET pudelē, kas tiek piegādāta ar plastmasas/folijas aizslēgu un aizslēgta ar bērniem neatveramu ABPE/polipropilēna vāciņu ar iekšēju celulozes ieliktni.

Katrā kartona kastītē ir viena pudele, iespiežams pudeles adapteris, graduēta mērierīce (polipropilēna šļirce), divi polipropilēna mērtrauki un divi ABPE, bērniem neatverami, skrūvējami vāciņi.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brisele
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/312/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2005.gada 13.oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015.gada 8.septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOŠTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

UCB Pharma Ltd
208 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 3WE
Lielbritānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāizstrādā izglītojoša Xyrem programma, lai nodrošinātu, ka visi ārsti, kuri paredz izrakstīt Xyrem, ir informēti par Xyrem devām un nozīmīgajiem riskiem. Šīs plašās programmas četras sastāvdaļas ir:

- Pārbaudes punktu veidlapa veselības aprūpes speciālistam (t.i., ārstēšanas uzsākšanas formas): lai ārstiem atgādinātu pārbaudīt kontraindikācijas, brīdinājumus un piesardzību, kas norādīta zāļu aprakstā, īpaši atzīmējot, ka Xyrem var izraisīt CNS un elpošanas nomākumu, ka alkohols var pastiprināt CNS nomākumu, un, ka Xyrem pastāv ļaunprātīgas lietošanas potenciāls.

- Bieži uzdoto jautājumu pacienta informācijas lapa (jāizsniedz pacientam): lai atbildētu pacientiem uz dažiem jautājumiem, kas viņiem varētu rasties par Xyrem lietošanu.
- Buklets „Kā lietot Xyrem” (jāizsniedz pacientam): lai sniegtu pacientiem informāciju, kas saistīta ar Xyrem lietošanu.
- Pacienta brīdinājumu karte (jāizsniedz pacientam): lai atgādinātu pacientiem, ārstiem un/vai farmaceitiem svarīgu drošuma informāciju, kas saistīta ar Xyrem, lietošanu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir izveidojis kontrolētu izplatīšanas programmu, kas uzlabo esošo Xyrem kontroli, nodrošinot zāļu lietošanu paredzētajai populācijai – narkolepsijas pacientiem, vienlaikus samazinot risku, ka Xyrem tiks lietots ļaunprātīgos nolūkos.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE UN PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xyrem 500 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
Natrii oxybas

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs šķīduma ml satur 500 mg nātrija oksibāta

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Viena 180 ml pudele šķīduma iekšķīgai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Zāles jāizlieto 40 dienu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.
Pēc atšķaidīšanas mērtraukā zāles jāizlieto 24 stundu laikā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/312/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xyrem 500 mg/ml (tikai ārējam iepakojumam)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Xyrem 500 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai Natrii oxybas

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xyrem un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xyrem lietošanas
3. Kā lietot Xyrem
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xyrem
6. Iepakojuma veids un cita informācija

1. Kas ir Xyrem un kādam nolūkam to lieto

Xyrem satur aktīvo vielu nātrija oksibātu. Xyrem padziļina miegu nakts laikā, tomēr nav zināms precīzs darbības mehānisms.

Xyrem lieto, lai ārstētu narkolepsiju ar katapleksiju pieaugušajiem.

Narkolepsija ir miega traucējums, kas var ietvert miega lēkmes parastās nomoda stundās, kā arī katapleksiju, miega paralīzi, halucinācijas un miega traucējumus. Katapleksija ir pēkšņa muskuļu vājuma vai paralīzes rašanās, nezaudējot samaņu; tā ir kā atbildes reakcija uz pēkšņu emocionālu reakciju, piemēram, dusmām, bailēm, prieku, smiekliem vai pārsteigumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Xyrem lietošanas

Nelietojiet Xyrem šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nātrija oksibātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir sukcinsemialdehiddehidrogenāzes deficīts (rets metabolisma traucējums);
- ja Jūs ciešat no depresijas;
- ja Jūs tiek ārstēti ar opioīdiem vai barbiturātiem

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Xyrem lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir elpošanas vai plaušu problēmas (un īpaši ja Jūs esat korpulents), jo Xyrem var izraisīt elpošanas grūtības;
- ja Jums ir vai iepriekš ir bijusi depresija;
- ja Jums ir sirds mazspēja, hipertensija (augsts asinsspiediens), aknu vai nieru problēmas, jo tad var būt nepieciešams pielāgot devu;
- ja Jūs iepriekš esat ļaunprātīgi lietojis zāles;
- ja Jums ir epilepsija, tad šajā gadījumā nav ieteicams lietot Xyrem;
- ja Jums ir porfīrija (rets metabolisma traucējums).

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, izstāstiet to ārstam pirms Xyrem lietošanas.

Ja Xyrem lietošanas laikā Jums rodas slāpināšana gultā un nesaturēšana (gan urīna, gan izkārnījumu), apjukums, halucinācijas, staigāšana miegā vai domāšanas traucējumi, tad Jums tas nekavējoties jāizstāsta ārstam. Šāda ietekme ir reta, un, ja tā tomēr rodas, tad parasti ir viegla vai vidēji smaga.

Ja Jūs esat gados vecāks cilvēks, tad ārsts rūpīgi novēros Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai Xyrem rada vēlamo iedarbību.

Xyrem ir viela ar labi zināmu ļaunprātīgas lietošanas potenciālu. Ir bijuši gadījumi, kad pēc nātrija oksibāta neatļautas lietošanas ir radusies atkarība.

Pirms Jūs sāksiet lietot Xyrem un zāļu lietošanas laikā, ārsts Jums pajautās, vai Jums kādreiz ir bijusi kādu zāļu ļaunprātīga lietošana.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Xyrem

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jo īpaši Xyrem nedrīkst lietot kopā ar miegu izraisošām zālēm un zālēm, kas samazina centrālās nervu sistēmas darbību (centrālā nervu sistēma ir ķermeņa daļa, kas saistīta ar galvas un muguras smadzenēm).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja jūs lietojat kādas no sekojošām zālēm:

- zāles, kas pastiprina centrālās nervu sistēmas darbību, un antidepresantus;
- zāles, kurām var būt līdzīga ietekme uz organismu (piemēram, valproātu, fenitoīnu vai etosuksimīdu, ko lieto lēkmju ārstēšanai);
- topiramātu (ko lieto epilepsijas ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat valproātu, Xyrem dienas devu Jums būs nepieciešams pielāgot (skatīt 3. punktu), jo tas var izraisīt mijiedarbību.

Xyrem kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Ja lietojat Xyrem, tad Jūs nedrīkstat lietot alkoholu, jo var pastiprināties Xyrem iedarbība.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ir bijušas tikai dažas sievietes, kuras dažreiz lietojušas Xyrem grūtniecības laikā, un dažām no viņām bija spontānie aborti. Xyrem lietošanas risks grūtniecības laikā nav zināms, tādēļ Xyrem lietošana grūtniecēm vai sievietēm, kuras plāno grūtniecību, nav ieteicama.

Pacientes, kuras lieto Xyrem, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo ir zināms, ka Xyrem izdalās mātes pienā. Ir novērotas miega paradumu izmaiņas zīdaiņiem, kurus mātes baroja ar krūti terapijas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Xyrem ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot iekārtas vai mehānismus. Nevadiet transportlīdzekli, neapkalpojiet smagus mehānismus un neveiciet nekādas aktivitātes, kas ir bīstamas vai, kuru gadījumā nepieciešama modrība, vismaz sešas stundas pēc Xyrem lietošanas. Xyrem lietošanas sākumā, kamēr Jūs nezināt, vai tas izraisīs miegainību nākamajā dienā, esiet īpaši piesardzīgs, vadot transportlīdzekli, apkalpojot smagus mehānismus vai veicot jebkuru citu uzdevumu, kas var būt bīstams vai prasīt pilnīgu psihisku modrību.

Xyrem satur nātriju

Jums jākontrolē uzņemtā sāls daudzums, jo Xyrem satur nātriju (kas ir vārāmās sāls sastāvā), kas var ietekmēt Jūs gadījumā, ja Jums iepriekš ir bijis paaugstināts asinsspiediens, sirds vai nieru darbības traucējumi. Ja Jūs lietojot divas 2,25 g nātrija oksibāta devas katru nakti, Jūs uzņemsiet 0,82 g nātrija,

vai, ja Jūs lietojot divas 4,5 g nātrija oksibāta devas katru nakti, Jūs papildus uzņemsiet 1,6 g nātrija. Iespējams, Jums būs jāierobežo uzņemtā sāls daudzums.

3. Kā lietot Xyrem

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā sākumdeva ir 4,5 g/dienā, dalot divās vienādās reizes devās, lai katra no devām būtu 2,25 g. Ārsts var pakāpeniski palielināt devu līdz maksimāli 9 g/dienā, dalot divās vienādās reizes devās, lai katra no devām būtu 4,5 g.

Lietojiet Xyrem iekšķīgi divas reizes ik nakti. Pirmo devu lietojiet pirms naktsmiera, bet otro – pēc 2,5-4 stundām. Jums var būt nepieciešams ieslēgt modinātājpulkstenu, lai būtu drošs, ka pamodīsities, lai iedzertu otro devu. Uzturvielas samazina Xyrem daudzumu, kas tiek absorbēts Jūsu organismā. Tādēļ vislabāk ir lietot Xyrem noteiktā laikā divas līdz trīs stundas pēc ēšanas. Sagatavojiet abas devas pirms gulētiešanas. Lietojiet devas 24 stundu laikā pēc pagatavošanas.

Ja Jūs lietojat valproātu kopā ar Xyrem, ārsts pielāgos Xyrem devu. Ieteicamā Xyrem sākumdeva, lietojot kopā ar valproātu, ir 3,6 g/dienā, dalot divās vienādās reizes devās, lai katra no devām būtu 1,8 g. Pirmo devu lietojiet pirms naktsmiera, bet otro devu pēc 2,5 līdz 4 stundām.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, apsveriet iespēju samazināt nātrija daudzumu diētā.

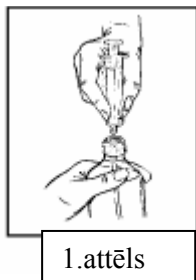
Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, sākumdeva jāsamazina uz pusi. Ārsts var pakāpeniski devu palielināt.

Norādījumi Xyrem atšķaidīšanai

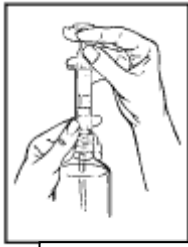
Turpmāk minētajā instrukcijā tiek paskaidrots, kā sagatavot Xyrem. Lūdzu, rūpīgi izlasiet instrukciju un rīkojieties soli pa solim.

Lai Jums palīdzētu, Xyrem iepakojumā ir viena zāļu pudele, mēršļirce un divi mērtrauki ar bērniem neatveramiem vāciņiem.

1. Noņemiet pudeles vāciņu, piespiežot un vienlaikus pagriežot vāciņu pretēji pulksteņa rādītāja virzienam (pa kreisi). Pēc vāciņa noņemšanas nolieciet pudeli stāvus uz galda. Pudeles augšējā daļā ir plastmasas pārklājums ar folijas aizslēgu, kas ir jānoņem pirms pudeles pirmreizējas lietošanas. Turot pudeli stāvus, ievietojiet iespiežamo pudeles adapteri pudeles kakliņā. Tas jādara tikai tad, kad pudele tiek atvērta pirmoreiz. Pēc tam adapteris var palikt pudelē turpmākai lietošanai.
2. Pēc tam novietojiet mēršļirces galu pudeles atveres centrā un cieši iespiediet (skatīt 1. attēlu).

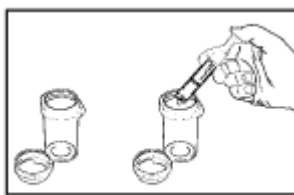


3. Turot pudeli un šļirci vienā rokā, ar otru roku ievielciet šļircē ordinēto devu, velkot virzuli. **PIEZĪME:** zāles neieplūdis šļircē, ja neturēsiet pudeli stāvus (skatīt 2. attēlu).



2.attēls

- Izņemiet šļirci no pudeles atveres centra. Iztukšojiet šļirci, nospiežot virzuli un iepildot zāles vienā no mērtraukiem, kas atrodami zāļu iepakojumā (skatīt 3. attēlu). Atkārtojiet šo soli un piepildiet otro mērtrauku. Pēc tam iepildiet katrā mērtraukā apmēram 60 ml ūdens (60 ml ir apmēram četras ēdamkarotes).



3.attēls

- Uzlieciet katram mērtraukam vāciņu, kas atrodams zāļu iepakojumā, un pagrieziet katru vāciņu pulksteņa rādītāja virzienā (pa labi), līdz ir dzirdams klikšķis un vāciņš ir fiksēts bērniem neatveramā pozīcijā (skatīt 4. attēlu). Izskalojiet šļirci ar ūdeni.



4.attēls

- Pirms došanās pie miera, nolieciet otro devu gultas tuvumā. Jums var būt nepieciešams ieslēgt modinātājpulksteni, lai Jūs pamostos ne agrāk kā 2,5 stundas vai ne vēlāk kā 4 stundas pēc pirmās devas un lietotu otro devu. Noņemiet pirmā mērtrauka vāciņu, nospiežot uz leju bērniem neatveramo slēdzenes mēlīti un pagriežot vāciņu pretēji pulksteņa rādītāja virzienam (pa kreisi). Sēžot gultā, izdzeriet visu pirmo devu, uzlieciet traukam vāciņu un tūlīt atgulieties.
- Kad pēc 2,5-4 stundām esat pamodies, noņemiet otrā mērtrauka vāciņu. Sēžot gultā, izdzeriet visu otro devu, uzlieciet otram mērtraukam vāciņu un ejiet gulēt.

Ja Jums liekas, ka Xyrem iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Xyrem vairāk nekā noteikts

Xyrem pārdozēšanas simptomi var būt uzbudinājums, apjukums, kustību traucējumi, apgrūtināta elpošana, neskaidra redze, pārmērīga svīšana, galvassāpes, vemšana, apziņas traucējumi, kas noved līdz komai un krampjiem. Ja esat lietojis Xyrem vairāk nekā noteikts vai lietojis to nejauši, nekavējoties vērsieties pēc neatliekamas medicīniskās palīdzības. Jums jāpaņem līdzī pudele ar etiķeti pat tad, ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Xyrem

Ja esat aizmirsis lietot pirmo devu, tad lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietošanu tāpat kā iepriekš. Ja esat aizmirsis lietot otro devu, tad izlaidiet šo devu un nelietojiet Xyrem atkārtoti līdz nākamajam vakaram. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Xyrem

Jums jāturpina lietot Xyrem tik ilgi, cik norādījis ārsts. Jūs varat pārliecināties, ka katapleksijas lēkmes atsākas, ja zāļu lietošana tiek pārtraukta, un Jums var būt bezmiegs, galvassāpes, nemiers, reibonis, miega traucējumi, miegainība, halucinācijas un domāšanas traucējumi.

Ja kopš Xyrem lietošanas pārtraukšanas ir pagājušas vairāk nekā 14 dienas, tad Jums jākonsultējas ar ārstu, jo Xyrem lietošana jāatsāk ar samazinātu devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Parasti tās ir vieglas vai vidēji smagas. Ja novērojat jebkuru no tām, tad nekavējoties izstāstiet ārstam.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Slikta dūša, reibonis, galvassāpes.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Miega traucējumi ieskaitot bezmiegu, neskaidra redze, jūtama sirdsdarbība, vemšana, sāpes vēderā, caureja, anoreksija, pazemināta apetīte, ķermeņa masas samazināšanās, vājums, nenormāli sapņi, nogurums, reibuma sajūta, miega paralīze, miegainība, trīce, apjukums/dezorientācija, murgi, staigāšana miegā, slapināšana gultā, svīšana, depresija, muskuļu krampji, tūska, kritieni, locītavu sāpes, muguras sāpes, pārmērīga miegainība dienas laikā, līdzsvara traucējumi, uzmanības traucējumi, jutības izmaiņas, īpaši taustes, nenormāla taustes sajūta, miegainība, garšas sajūtas izmaiņas, trauksme, grūtības aizmigt nakts vidū, nervozitāte, griešanās sajūta (vertigo), urīna nesaturēšana, elpas trūkums, krākšana, deguna nosprostošanās, izsitumi, deguna blakusdobumu iekaisums, deguna un rīkles iekaisums, paaugstināts asinsspiediens.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Psihoze (psihisks traucējums, kam var būt raksturīgas halucinācijas, nesakarīga runa vai dezorganizēta vai satraukta izturēšanās), paranoja, domāšanas traucējumi, halucinācijas, uzbudinājums, pašnāvības mēģinājums, grūtības aizmigt, nemiers kājās, aizmārība, mioklonuss (patvaļīga muskuļu saraušanās), izkārņojumu nesaturēšana, paaugstināta jutība.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Krampji, samazināts elpošanas dziļums vai biežums, nātrene, pašnāvības domas, īslaicīga elpošanas apstāšanās miega laikā, eiforisks noskaņojums, sausums mutē, sejas tūska (angioedēma), dehidratācija, panikas lēkme, mānija / bipolāri traucējumi, maldi, bruksisms (zobu griešana, žokļa sasprindzināšana), bieža urinēšana / neatliekama vajadzība urinēt (pastiprināta nepieciešamība urinēt), niktūrija (pārmērīga urinēšana naktī), tinnīts (troksnis ausīs, tāds kā zvanīšana vai sīkšana), ar miegu saistīti ēšanas traucējumi, samaņas zudums, palielināta apetīte, aizkaitināmība, agresivitāte, diskinēzija (piem., neparastas un nekontrolējamu roku un kāju kustības) un domas par vardarbīgu rīcību (tostarp par kaitējumu apkārtējiem), blaugznas un palielināta seksuālā vēlme.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xyrem

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc atšķaidīšanas mērtraukā zāles jāizlieto 24 stundu laikā.

Jums ir jāiznīcina jebkurš šķīduma atlikums, kas nav ticis izlietots 40 dienu laikā kopš Xyrem pudeles pirmās atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xyrem satur

- Aktīvā viela ir nātrija oksibāts. Katrs ml satur 500 mg nātrija oksibāta.
- Citas sastāvdaļas ir attīrīts ūdens, ābolskābe un nātrija hidroksīds.

Xyrem ārējais izskats un iepakojums

Xyrem tiek piegādāts 240 ml dzintarkrāsas plastmasas pudelēs kā 180 ml šķīdums iekšķīgai lietošanai, kas aizslēgtas ar bērniem neatveramu vāciņu. Piegādātajām pudelēm augšējā daļā zem vāciņa ir plastmasas pārklājums ar folijas aizslēgu. Katrā iepakojumā ir viena pudele, iespiežams pudeles adapteris, plastmasas mēršļirce un divi mērtrauki ar bērniem neatveramiem vāciņiem. Xyrem ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs šķīdums.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brisele, Beļģija.

Ražotājs

UCB Pharma Ltd, 208 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3WE, Lielbritānija.

Jūsu ārstam jāizsniedz Jums informācijas paka, kurā ir buklets ar informāciju, kā lietot zāles, Bieži Uzdotie Jautājumi - pacienta informācijas lapa un pacienta brīdinājumu karte.

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: +31 / (0)76-573 11 40

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

UCB Pharma Ltd.
Tel : +44 / (0)1753 534 655

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) novērtējuma ziņojumu par nātrija oksibāta (iekšķīgai lietošanai) PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ziņošanas intervālā ziņots par 24 niktūrijas gadījumiem, kas nebija smagi, kopumā ziņots par 321 gadījumiem (4 smagiem). Par niktūriju ziņots 8 medicīniski apstiprinātos gadījumos ar sakrītīgu hronoloģiju un/vai pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un/vai pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas atsākšanu. Starp tiem bija 6 gadījumi ar sakrītīgu hronoloģiju periodā no 1 līdz 30 dienām, tai skaitā 2 no tiem ar ziņojumu par pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Pamatojoties uz drošuma datu vispārēju pārskatīšanu un novērtēšanu un ņemot vērā gadījumu skaitu, kuros parādīta iespējama niktūrijas notikuma saistība laikā, ar nātrija oksibātu saistītus zāļu lietošanas pārtraukšanas un lietošanas atsākšanas atbilstošus rezultātus, un iespējamu bioloģisku ticamību lielākai šķidrums uzņemšanai sāls satura dēļ un izšķīdušās vielas diurēzi sāls slodzes dēļ, PRAC uzskatīja, ka nevar izslēgt cēloņsakarību starp nātrija oksibāta lietošanu un niktūrijas biežumu. Tāpēc jāatjaunina informācija nātrija oksibātu (iekšķīgai lietošanai) saturošu zāļu produkta informācijā, lai iekļautu niktūriju ar biežuma iedalījumu “nav zināmi” zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus, kas atspoguļoti pārskatītajos PADZ, PRAC uzskata, ka izmaiņas produkta informācijā zālēm, kas satur nātrija oksibātu (iekšķīgai lietošanai), ir pamatotas.

CHMP piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par nātrija oksibātu (iekšķīgai lietošanai), CHMP uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu nātrija oksibātu (iekšķīgai lietošanai), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.