

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xyrem 500 mg/ml oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 500 mg natriumoksibaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Oraaliliuos on kirkas tai hieman läpikuultava liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Narkolepsia-katapleksian hoito aikuisilla potilailla, nuorilla ja lapsilla 7 vuoden iästä lähtien.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan ja sitä jatketaan lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta narkolepsian hoidosta. Lääkärin pitää noudattaa tarkoin vasta-aiheita, varoituksia ja varotoimia.

#### Annostus

##### Aikuiset

Suosittelava aloitusannos on 4,5 g/vrk natriumoksibaattia jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen (2,25 g/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) aina lisäten tai vähentäen annosta 1,5 g kerrallaan/vrk (0,75 g/annos). Annosta ei tulisi muuttaa useammin kuin kerran 1–2 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).

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

Jos natriumoksibaattia ja valproaattia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5), suositellaan natriumoksibaattiannoksen vähentämistä 20 %:lla. Natriumoksibaatin suositeltava aloitusannos samanaikaisessa annossa valproaatin kanssa on 3,6 grammaa/vrk suun kautta, jaettuna kahteen yhtä suureen noin 1,8 gramman annokseen. Jos samanaikainen käyttö on perusteltua, potilaan vastetta ja hoidon siedettävyyttä on seurattava ja annosta muutettava havaintojen mukaan (ks. kohta 4.4).

#### Xyrem-hoidon lopettaminen

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

Jos potilas lopettaa lääkevalmisteen ottamisen useammaksi kuin 14 peräkkäiseksi päiväksi, titraus tulee aloittaa uudelleen pienimmästä annoksesta.

## Erityispotilasryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

Aloitusannos tulee puolittaa kaikille maksan vajaatoimintapotilaille, ja potilaan vastetta annoksen muuttamiseen on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kaikkien munuaisten vajaatoimintapotilaiden tulee harkita natriumin saannin vähentämistä (ks. kohta 4.4).

### *Pediatriiset potilaat*

Nuoret ja vähintään 7-vuotiaat lapset, joiden paino on vähintään 15 kg:

Xyrem annetaan suun kautta kahdesti yössä. Annostussuositukset ovat taulukossa 1.

### **Taulukko 1 Pediatriisille potilaille suositellut natriumoksibaattiannokset hoitoa aloitettaessa ja annosta titrattaessa**

Potilaan paino	Alkuperäinen kokonaisvuorokausiannos (jaettuna 2 annokseen)*	Titrausohjelma (kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi)	Suosittelun enimmäisvuorokausiannos
15 kg – < 20 kg	≤ 1 g/vrk	≤ 0,5 g/vrk/viikko	0,2 g/kg/vrk
20 kg – < 30 kg	≤ 2 g/vrk	≤ 1 g/vrk/viikko	
30 kg – < 45 kg	≤ 3 g/vrk	≤ 1 g/vrk/viikko	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/vrk	≤ 1,5 g/vrk/viikko	9 g/vrk

\*Nukkumaan mentäessä ja 2,5–4 tuntia myöhemmin. Yli 8 tuntia yössä nukkuville lapsille natriumoksibaatti voidaan antaa nukkumaanmenon jälkeen, kun lapsi on vuoteessa, kahteen yhtä suureen annokseen jaettuna 2,5–4 tunnin välein.

Annosta pitää titrata vähitellen tehon ja siedettävyyden mukaan (ks. kohta 4.4). Annosta ei tulisi muuttaa useammin kuin kerran 1–2 viikossa. Pediatriisten potilaiden natriumoksibaattiannossuositukset (aloitusannos, titrausohjelma ja maksimiannos) perustuvat painoon. Siksi potilaan paino pitää tarkistaa säännöllisin väliajoin, erityisesti titrauksen aikana, jotta varmistetaan, että potilaalle annetaan sopiva annos natriumoksibaattia.

Alle 45 kg:n painoisille pediatriisille potilaille suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 0,2 g/kg/vrk. Vähintään 45 kg:n painoisille pediatriisille potilaille enimmäisvuorokausiannos on 9 g/vrk.

Jos natriumoksibaattia ja valproaattia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5), natriumoksibaattiannoksen pienentämistä 20 % suositellaan, esim. 4,8 g/vrk 6 g/vrk sijaan.

Natriumoksibaatin turvallisuutta ja tehoa alle 7 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten natriumoksibaattia ei suositella alle 7 vuoden ikäisille. Natriumoksibaattia ei pidä antaa alle 15 kg:n painoisille lapsille.

### Antotapa

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 kaksi 90 ml:n annosmittaa, jossa on lapsiturvallinen suljin. Jokainen Xyrem-annos on annosteltava annosmittaan ja laimennettava 60 ml:lla vettä ennen lääkkeen ottamista. Koska ruoka pienentää natriumoksiabaatin biologista hyötyosuutta merkittävästi, sekä aikuisten että pediatrien potilaiden tulisi syödä ainakin useita (2–3) tunteja ennen nukkumaan menoa ja ensimmäisen Xyrem-annoksen ottamista. Aikuisten ja pediatrien potilaiden tulisi aina huomioida, että aterioiden ja lääkkeenoton välinen aika on mahdollisimman sama. Annokset on otettava 24 tunnin kuluessa valmistamisesta tai muussa tapauksessa hävitettävä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on vakava masennus.

Potilaat, joilla on suksinaattisemialdehydidehydrogenaasin puutos.

Potilaat, jotka käyttävät opioideja tai barbituraatteja.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Xyrem voi aiheuttaa hengityslamaa.**

#### Hengitys- ja keskushermostolama

Natriumoksiabaatti voi aiheuttaa myös hengityslamaa. Potilaat pitää tutkia ennen hoitoa uniapnean varalta, ja hoitoa pitää harkita huolellisesti. Hengityskatkoja ja hengityslamaa on esiintynyt paastoavilla terveillä koehenkilöillä, kun heille on annettu kerta-annoksena 4,5 g (kaksi kertaa suositeltu aloitusannos). Markkinoilletulon jälkeisessä valvonnassa on todettu, että natriumoksiabaatin käyttö voi altistaa potilaita tukehtumisen tunteelle nukkumisen aikana. Potilailta tulee kysyä keskushermosto- tai hengityslaman merkkien esiintymisestä. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on jokin hengitysteiden sairaus. Potilaita pitää seurata hoidon aikana hengityslaman merkkien varalta. Suuremman uniapneariskin takia potilaita, joiden painoindeksi on  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ , on seurattava tarkoin natriumoksiabaattihoidon aikana.

Noin 80 % potilaista, jotka saivat natriumoksiabaattia kliinisissä tutkimuksissa, käyttivät samanaikaisesti keskushermostostimulantteja. Ei tiedetä, vaikuttiko tämä hengitykseen yöllä. Ennen kuin natriumoksiabaattiannosta suurennetaan (ks. kohta 4.2) lääkärin tulee muistaa, että jopa 50 %:lla narkolepsiapotilaista esiintyy uniapneaa.

- *Bentsodiatsepiinit*  
Bentsodiatsepiinien ja natriumoksiabaatin samanaikainen käyttö voi suurentaa hengityslaman riskiä, joten yhteiskäyttöä on vältettävä.
- *Alkoholi ja keskushermoston toimintaa lamaavat lääkkeet*  
Alkoholin tai jonkin keskushermoston toimintaa lamaavan lääkeaineen yhteiskäyttö natriumoksiabaatin kanssa voi voimistaa natriumoksiabaatin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta ja suurentaa hengityslaman riskiä. Siksi potilaita on varoitettava, ettei alkoholia ja natriumoksiabaattia saa käyttää samanaikaisesti.
- *Gammahydroksibutyraatti (GHB) -dehydrogenaasin estäjät*  
Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa samanaikaisesti valproaattia tai jotakin muuta GHB-dehydrogenaasin estäjää, koska farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia

yhteisvaikutuksia on havaittu natriumoksibaatin ja valproaatin yhteisannossa (ks. kohta 4.5). Jos samanaikainen käyttö on perusteltua, on harkittava annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2). Lisäksi potilaan vastetta ja hoidon siedettävyyttä on seurattava tarkoin ja annosta muutettava näiden mukaan.

- *Topiramaatti*

Natriumoksibaatin ja topiramaatin yhteisannon jälkeen on havaittu kliinisesti koomaa ja GHB-pitoisuuden suurenemista plasmassa. Siksi potilasta on varoitettava olemaan käyttämästä topiramaattia yhdessä natriumoksibaatin kanssa (ks. kohta 4.5).

#### Väärinkäytön riski ja riippuvuus

Natriumoksibaatti eli gammahydroksibutyraatin (GHB) natriumsuola on keskushermostoon lamaavasti vaikuttava aine, johon liittyy hyvin tunnettu väärinkäytön riski. Lääkärin tulee selvittää ennen hoidon aloittamista, onko potilaalla esiintynyt aiemmin lääkkeiden väärinkäyttöä tai onko hänellä taipumusta siihen. Potilaita on seurattava rutiiniluonteisesti, ja jos väärinkäyttöä epäillään, on natriumoksibaattihoito lopetettava.

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

#### Potilaat, joilla on porfyria

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

#### Neuropsykiatriset tapahtumat

Potilailla voi esiintyä sekavuutta natriumoksibaattihoidon aikana. Tällöin potilas on tutkittava huolellisesti, ja asianmukaisia toimenpiteitä tulee harkita tapauskohtaisesti. Muita neuropsykiatrisia tapahtumia ovat esim. ahdistuneisuus, psykoosi, vainoharhaisuus, hallusinaatiot ja kiihtymys. Natriumoksibaattihoidon aikana esiintyvät ajatushäiriöt, mukaan lukien ajatukset väkivallanteoista (myös muita kohtaan), ja/tai poikkeava käyttäytyminen vaativat välitöntä ja huolellista arviointia.

Natriumoksibaattihoidon aikana kehittyvä masennus vaatii välitöntä ja huolellista arviointia. Potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt mielialahäiriöitä (kuten masennus, ahdistuneisuus ja kaksisuuntainen mielialahäiriö), itsemurhayrityksiä tai psykoosi, on seurattava erityisen tarkasti natriumoksibaattihoidon aikana kehittyvien masennusoireiden ja/tai itsemurha-ajatusten varalta. Natriumoksibaattia ei saa käyttää potilaalle, jolla on vakava masennus (ks. kohta 4.3).

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.

#### Pediatriset potilaat:

##### Seuranta titrausvaiheen aikana

Potilaan sietokykyä, erityisesti keskushermostoon ja hengityslamaan liittyviä mahdollisia merkkejä, pitää seurata titrauksen aikana tarkasti jokaisen annoksen suurentamisen yhteydessä. Huolelliseen seurantaan pitää kuulua, että vanhemmat/hoitajat tarkkailevat lapsen hengitystä natriumoksibaatin antamisen jälkeen ja arvioivat, onko hengityksessä poikkeavuuksia ensimmäisten kahden tunnin aikana, kuten äänekästä hengitystä, uniapneaa tai huulten/kasvojen syanoosia. Jos hengityksessä

havaitaan poikkeavuuksia, on käännettävä lääkärin puoleen. Jos ensimmäisen annoksen jälkeen havaitaan poikkeavuuksia, toista annosta ei pidä antaa. Jos poikkeavuutta ei havaita, toinen annos voidaan antaa. Toinen annos annetaan aikaisintaan 2,5 tuntia tai enintään 4 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen. Yksittäisissä tapauksissa, esim. jos on epävarmaa, suoriutuvatko vanhemmat/hoitajat kuvatusa huolellisesta seurannasta, natriumoksaabaattia ei suositella, ellei hoidon toteuttamista lääkärin valvonnassa voida järjestää.

Jos annoksen antamisesta ei ole varmuutta, yliannoksen riskin pienentämiseksi älä anna uutta annosta.

#### Painon lasku

Painon lasku on natriumoksaabaattihoitoa saaneilla potilailla yleistä (ks. kohta 4.8). Pediatristen potilaiden paino on tärkeää tarkistaa säännöllisin väliajoin erityisesti annoksen titrauksen aikana, jotta varmistetaan, että annettava natriumoksaabaattiannos on sopiva (ks. kohta 4.2).

#### Neuropsykiatriset tapahtumat

Lasten ja nuorten hoidossa mahdollinen itsetuhoisuus tai mahdolliset masennustilat pitää tutkia erityisen huolellisesti ennen natriumoksaabaattihoitoa aloittamista (ks. kohta 4.8) ja mahdollisia hoidon aikana ilmeneviä tapahtumia pitää seurata.

#### Alkoholi ja keskushermostoa lamaavat aineet

Nuorten alkoholinkäyttöriskin vuoksi on huomioitava, että natriumoksaabaattia käyttävillä lapsilla ja nuorilla alkoholi saattaa entisestään voimistaa natriumoksaabaatin keskushermostoa ja hengitystä lamaavia vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

#### Natriumin käyttö

Tämä lääkevalmiste sisältää 182,24 mg natriumia per 1 g:n natriumoksaabaattiannos, mikä vastaa 9,11 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämän valmisteen päivittäinen enimmäisannos vastaa 82 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

Xyrem-valmisteen sisältämä natriummäärä katsotaan suureksi natriummääräksi. Tämä on huomioitava erityisesti silloin, kun potilas noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota.

Natriumin saannin vähentämistä tulee harkita hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminta, hypertensio tai heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.9).

#### Iäkkäät potilaat

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

#### Epilepsiapotilaat

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

#### Hoidon lopettamisen vaikutukset ja vieroitusoireet

Natriumoksaabaattihoitoa lopettamiseen liittyviä oireita ei ole arvioitu systemaattisesti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Joillakin potilailla katapleksikohtauksia voi esiintyä tiheämmin natriumoksaabaattihoitoa lopettamisen jälkeen, mutta tämä voi johtua myös taudin normaalista vaihtelusta. Kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset natriumoksaabaatin 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.

#### Koulutusmateriaalit

Lääkettä määrääville lääkäreille, sekä potilaille/hoitajille toimitetaan Xyrem-valmisteen koulutusmateriaalit, jotka sisältävät tärkeitä tietoja. Materiaaleissa korostetaan erityisesti, että

pediatristien potilaiden kasvu ja oppimiskyky pitää arvioida hoitoa aloitettaessa ja että mahdollisten haittavaikutusten lisäksi myös kaikista käyttäytymisen muutoksista (sosiaalinen ja oppiminen) on ilmoitettava lapsen terveydenhuollon tarjoajalle.

#### **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.

##### *Rauhoittavat unilääkkeet*

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksibaattia (2,25 g:n kerta-annos), loratsepaamia (2 mg:n kerta-annos) ja tsolpideemitartraattia (5 mg:n kerta-annos). Natriumoksibaatin (2,25 g) ja loratsepaamin (2 mg) samanaikaisen annon jälkeen havaittiin uneliaisuuden lisääntymistä. Farmakodynaamista yhteisvaikutusta tsolpideemin kanssa ei ole arvioitu. Kun suureen, enintään 9 g/vrk:n natriumoksibaattiannokseen yhdistetään suuri unilääkeannos (suositellulla annosvälillä), ei voida poissulkea farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joihin liittyy keskushermostolaman ja/tai hengityslaman oireita (ks. kohta 4.3).

##### *Tramadoli*

Farmakokineettistä tai farmakodynaamista yhteisvaikutusta ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksibaattia (2,25 g:n kerta-annos) ja tramadolia (100 mg:n kerta-annos). Kun suureen, enintään 9 g/vrk:n natriumoksibaattiannokseen yhdistetään suuri opioidiannos (suositellulla annosvälillä), ei voida poissulkea farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joihin liittyy keskushermostolaman ja/tai hengityslaman oireita (ks. kohta 4.3).

##### *Masennuslääkkeet*

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksibaattia (2,25 g:n kerta-annos) ja masennuslääkkeisiin kuuluvia protriptyliinihydrokloridia (10 mg:n kerta-annos) ja duloksetiinia (60 mg vakaassa tilassa). Uneliaisuutta lisäävää vaikutusta ei havaittu vertailtaessa pelkän natriumoksibaatin kerta-annoksia (2,25 g) ja natriumoksibaatin (2,25 g) ja duloksetiinin (60 mg vakaassa tilassa) yhdistelmää. Masennuslääkkeitä on käytetty katapleksian hoidossa. Masennuslääkkeiden ja natriumoksibaatin mahdollista additiivista vaikutusta ei voida poissulkea. Haittavaikutukset ovat lisääntyneet, kun natriumoksibaattia ja trisyklisiä masennuslääkkeitä on annettu yhdessä.

##### *Modafiniili*

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksibaattia (4,5 g:n kerta-annos) ja modafiniilia (200 mg:n kerta-annos). Natriumoksibaattia on annettu yhdessä keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa kliinisissä narkolepsiatutkimuksissa noin 80 %:lle potilaista. Tällaisen yhdistelmäkäytön vaikutusta yöaikaiseen hengitykseen ei tunneta.

##### *Omepratsoli*

Omepratsolin samanaikaisella käytöllä ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta natriumoksibaatin farmakokinetiikkaan. Natriumoksibaatin annosta ei siis tarvitse muuttaa, jos samanaikaisesti käytetään protonipumpun estäjiä.

##### *Ibuprofeeni*

Terveille aikuisille tehdyissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia natriumoksibaatin ja ibuprofeenin välillä.

### *Diklofenaakki*

Terveille aikuisille tehdyissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia natriumoksibaatin ja diklofenaakin välillä. Psykometrisissä testeissä terveiden tutkittavien tarkkaavuus heikkeni vähemmän natriumoksibaatin ja diklofenaakin yhteisannossa kuin pelkkää Xyremiä annettaessa.

### *GHB-dehydrogenaasin estäjät*

GHB-dehydrogenaasi metaboloii natriumoksibaattia, joten yhteiskäyttö tätä entsyymiä stimuloivien tai estävien lääkeaineiden (esim. valproaatin, fenytoiinin, etosuksimidin) kanssa voi aiheuttaa yhteisvaikutusten riskin (ks. kohta 4.4).

Natriumoksibaatin (6 g/vrk) ja valproaatin (1 250 mg/vrk) samanaikainen käyttö suurensi systeemistä altistusta natriumoksibaatille noin 25 % mutta ei muuttanut  $C_{max}$ -arvoa merkitsevästi. Mitään vaikutusta valproaatin farmakokinetiikkaan ei havaittu. Farmakodynaamiset vaikutukset, kuten kognitiivisen toiminnan heikkeneminen ja uneliaisuus, lisääntyivät enemmän käytettäessä natriumoksibaattia ja valproaattia samanaikaisesti kuin käytettäessä niitä yksinään. Jos samanaikainen käyttö on perusteltua, potilaan vastetta ja hoidon siedettävyyttä on seurattava ja annosta muutettava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

### *Topiramaatti*

Farmakodynaamiset ja farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat mahdollisia natriumoksibaatin ja topiramaatin samanaikaisessa käytössä, sillä näitä lääkeaineita samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on havaittu kliinisesti koomaa ja plasman GHB-pitoisuuden suurenemista (ks. kohta 4.4).

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

Natriumoksibaatille on altistunut ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana vain pieni määrä naisia, mutta tiedot näistä tapauksista osoittavat, että keskenmenon riski voi olla suurentunut. Toistaiseksi saatavilla ei ole muita merkityksellisiä epidemiologisia tuloksia. 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

Natriumoksibaatti ja/tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Hoitoa saaneiden äitien rintaruokkimilla imeväisillä on havaittu unirytmien muutoksia, jotka saattavat olla yhteneväisiä natriumoksibaatin hermostovaikutusten kanssa. Natriumoksibaattia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Kliinistä tutkimustietoa natriumoksibaatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Tutkimuksissa, joissa uros- ja naarasrottien saama GHB-annos oli enintään 1 000 mg/kg/vrk, ei saatu näyttöä haitallisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Natriumoksibaatilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.



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.

Pediatristen potilaiden osalta lääkäreitä ja vanhempia tai huoltajia neuvotaan, että jos kehon painon ja päivittäisen annoksen suhde on yli 0,1 g/kg/vrk, odotusaika voi yksilöllisestä herkkyydestä riippuen olla yli 6 tuntia.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliiniset tutkimukset

Turvallisuusprofiili oli aikuisia ja pediatria potilaita koskevissa tutkimuksissa kvalitatiivisesti sama.

Aikuisilla yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyy 10–20 %:lla potilaista, olivat huimaus, pahoinvointi ja päänsärky. Vakavimmat haittavaikutukset ovat itsemurhayritys, psykoosi, hengityslama ja kouristus.

Aikuisilla natriumoksibaatin teho ja turvallisuus narkolepsiaoireiden hoidossa on osoitettu neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmin toteutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuspotilailla oli narkolepsiaan liittyvä katapleksia, lukuun ottamatta yhtä tutkimusta, jossa katapleksia ei ollut mukaanottokriteeri. Natriumoksibaatin käyttöaihetta aikuisten fibromyalgiassa on arvioitu kahdessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa ja yhdessä toisen vaiheen lumekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmin toteutetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. Lisäksi ibuprofeenia, diklofenaakkia ja valproaattia on tutkittu terveillä aikuisilla tutkittavilla satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa ja ristikkäisasetelmin toteutetuissa lääke-lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa. Näiden tuloksista on yhteenveto kohdassa 4.5.

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Kliinisten tutkimusten aikana ilmoitettujen haittavaikutusten lisäksi on ilmoitettu haittavaikutuksia valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Tällaisten haittavaikutusten esiintymistiheyttä hoidettavassa potilasryhmässä ei voida aina arvioida luotettavasti.

### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmittäin.

Esiintymisarvio: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### Infektiot

*Yleiset:* nenän ja nielun tulehdus, sivuontelotulehdus

### Immuunijärjestelmä

*Melko harvinaiset:* yliherkkyys

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

*Yleiset:* ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen

*Tunteiden:* dehydraatio, ruokahalun lisääntyminen

### Psyykkiset häiriöt

*Yleiset:* masennus, katapleksia, ahdistuneisuus, epänormaali unet, sekavuustila, desorientaatio, painajaiset, unissakävely, unihäiriöt, unettomuus, keskiyön unettomuus, hermostuneisuus

*Melko harvinaiset:* itsemurhayritykset, psykoosi, vainoharhaisuus, hallusinaatiot, epänormaali ajatukset, agitaatio, nukahtamisvaikeudet

*Tunteiden:* itsemurha-ajatukset, murha-ajatukset, aggressiivisuus, euforinen mieliala, uneen liittyvä syömishäiriö, paniikkikohtaus, mania / kaksisuuntainen mielialahäiriö, harhaluulo, bruksismi, ärtyneisyys ja libidon voimistuminen

### Hermosto

*Hyvin yleiset:* huimaus, päänsärky

*Yleiset:* unihalvaus, uneliaisuus, vapina, tasapainohäiriö, keskittymisvaikeudet, tuntoaistin epäherkkyys, tuntoharhat, väsymys, makuhäiriö

*Melko harvinaiset:* myoklonus, muistinmenetys, levottomat jalat -oireyhtymä

*Tunteiden:* kouristukset, tajunnanmenetys, dyskinesia

### Silmät

*Yleiset:* näön hämärtyminen

### Kuulo ja tasapainoelin

*Yleiset:* kiertoaiheisuus

*Tunteiden:* korvien soiminen

### Sydän

*Yleiset:* sydämentykytykset

### Verisuonisto

*Yleiset:* hypertensio

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

*Yleiset:* hengenahdistus, kuorsaus, nenän tukkoisuus

*Tunteiden:* hengityslama, uniapnea, tukehtumisen tunne

### Ruoansulatuselimistö

*Hyvin yleiset:* pahoinvointi (pahoinvointia esiintyy enemmän naisilla kuin miehillä)

*Yleiset:* oksentelu, ripuli, ylävatsakipu

*Melko harvinaiset:* ulosteinkontinenssi

*Tunteiden:* suun kuivuus

### Iho ja ihonalainen kudokset

*Yleiset:* liikkahikoilu, ihottuma

*Tunteiden:* nokkosihottuma, angioedeema, seborrea

### Luusto, lihakset ja sidekudos

*Yleiset:* nivelsärky, lihasnykäykset, selkäkipu

### Munuaiset ja virtsatie

*Yleiset:* yökastelu, virtsankarkailu

*Tunteiden:* pollakisuria / virtsaamispakko, yövirtsaaminen

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*Yleiset:* voimattomuus, väsymys, päihtynyt olo, perifeerinen edeema

## Tutkimukset

*Yleiset:* verenpaineen nousu, laihtuminen

## Vammat ja myrkytykset

*Yleiset:* kaatuminen

## Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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/katapleksiapotilailla 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.

## Erityiset potilasryhmät

### Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla natriumoksibaatin teho ja turvallisuus narkolepsia-katapleksiaoireiden hoidossa varmistettiin toisen/kolmannen vaiheen kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, satunnaistetusti hoidon lopettamista selvittäneessä monikeskustutkimuksessa.

Lapsilla ja nuorilla tehdyssä tutkimuksessa yleisimmin raportoidut hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat enureesi (18,3 %), pahoinvointi (12,5 %), oksentelu (8,7 %) ja painon lasku (8,7 %), vähentynyt ruokahalu (6,7 %), päänsärky (5,8 %), huimaus (5,8 %). Haittavaikutuksina raportoitiin myös itsemurha-ajatuksia (1 %) ja akuutteja psykooseja (1 %) (ks. kohdat 4.4 ja 5).

Markkinoille tulon jälkeinen seuranta on osoittanut, että natriumoksibaattihoidon lopetettiin joillakin 7 – < 18-vuotiailla lapsilla poikkeavan käyttäytymisen, aggressiivisuuden ja mielialamuutosten vuoksi.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **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.

## Oireet

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 sekä asidoosia 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 jännereflexit pysyvät ennallaan. Atropiinin anto laskimoon on tehonnut bradykardiaan. Samanaikaisen NaCl-infuusion yhteydessä on raportoitu hypernatremiatapauksia, joihin on liittynyt metabolinen alkaloosi.

## Hoito

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 intuboimalla 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. Hemodialyysiä ja muita kehonulkoisia lääkkeenpoistomenetelmiä ei ole tutkittu natriumoksibaatin yliannostuksen yhteydessä, mutta niiden käytöstä on ilmoituksia GHB:n yliannostuksen aiheuttaman asidoosin 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

#### Vaikutusmekanismi

Natriumoksibaatti on keskushermostoa lamaava aine, joka vähentää poikkeavaa päiväväsymystä ja katapleksiaa narkolepsiapotilailla sekä muuttaa unen rakennetta vähentämällä katkonaista yöunta. Natriumoksibaatin tarkkaa vaikutusmekanismia 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 univivettä 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.

#### Aikuiset

Natriumoksibaatin tehokkuus narkolepsiaoireiden hoidossa on osoitettu neljässä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa (tutkimukset 1, 2, 3 ja 4) narkolepsiapotilailla, joilla esiintyy katapleksiaa (ainoastaan tutkimuksessa 2 katapleksia ei ollut mukaanottokriteeri). Stimulanttien samanaikainen käyttö oli sallittua kaikissa tutkimuksissa (paitsi tutkimuksen 2 aktiivihoidovaiheessa); masennuslääkkeiden käyttö lopetettiin ennen aktiivihoidoa kaikissa muissa tutkimuksissa paitsi tutkimuksessa 2. Jokaisessa tutkimuksessa päivittäinen annos jaettiin kahteen yhtä suureen osaan annokseen. Ensimmäinen annos otettiin joka ilta nukkumaan mentäessä ja toinen annos otettiin 2,5–4 tuntia myöhemmin.

**Taulukko 2 Tiivistelmä kliinisistä tutkimuksista, joissa natriumoksaabaattia on käytetty narkolepsian hoitoon**

Tutkimus	Primaarinen teho	N	Sekundaarinen teho	Kesto	Aktiivihoito ja annos (g/d)
Tutkimus 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Unen rakenne/ Katapleksia/Naps/FOSQ	8 viikkoa	Natriumoksaabaatti 4 ,5–9
Tutkimus 2	EDS (MWT)	231	Unen rakenne/ESS/ CGIc/Naps	8 viikkoa	Natriumoksaabaatti 6 –9 Modafiniili 200–600 mg
Tutkimus 3	Katapleksia	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 viikkoa	Natriumoksaabaatti 3 –9
Tutkimus 4	Katapleksia	55	Ei mitään	4 viikkoa	Natriumoksaabaatti 3 –9

EDS (Excessive daytime sleepiness) = poikkeava päiväväsytys (uneliaisuus)

ESS (Epworth Sleepiness Scale) = Epworthin uneliaisuusasteikko

MWT (Maintenance of Wakefulness Test) = hereillä pysymisestä

Naps (Number of inadvertent daytime naps) = tahattomien päivänukahtelujen lukumäärä

CGIc (Clinical Global Impression of Change) = CGI-asteikon muutos

FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire) = FOSQ-kyselyn tulos

Tutkimukseen 1 osallistui 246 narkolepsiapotilasta ja siihen sisältyi yhden viikon yöspäin titraus jakso. Tehon ensisijaisina mittoina olivat muutos poikkeavassa päiväväsytysessä mitattuna Epworthin uneliaisuusasteikolla ja muutos potilaan narkolepsiaoireiden vaikea-asteisuudessa, jonka tutkija arvioi CGI-asteikon muutoksen avulla.

**Taulukko 3 Yhteenveto Epworthin uneliaisuusasteikosta tutkimuksessa 1**

Epworthin uneliaisuusasteikko (vaihteluväli 0–24)				
Annosryhmä [g/d (n)]	Lähtöarvo	Loppuarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
Lumelääke (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

**Taulukko 4 Yhteenveto CGI-asteikon muutoksesta tutkimuksessa 1**

CGI-asteikon muutos		
Annosryhmä [g/d (n)]	Hoitoon reagoivat* N (%)	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
Lumelääke (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

\* CGIc:n tulokset analysoitiin määrittämällä hoitoon reagoiviksi ne potilaat, jotka parantuivat hyvin paljon tai paljon.

Tutkimuksessa 2 verrattiin suun kautta annettua natriumoksaabaatin, modafiniilin ja natriumoksaabaatin + modafiniilin tehoa lumelääkkeeseen poikkeavan päiväväsytys hoidossa narkolepsiassa. 8 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun ajanjakson aikana potilaat ottivat modafiniiliä

vakiintuneilla annoksillaan tai vastaavan määrän lumelääkettä. Natriumoksibaatin ja vastaavasti lumelääkkeen annos oli 6 g/päivä ensimmäisten 4 viikon ajan ja annos nostettiin 9 g/päivässä jäljellä oleviksi 4 viikoksi. Tehon ensisijainen mitta oli poikkeava päiväsymys mitattuna objektiivisella vasteella hereillä pysymistestissä.

**Taulukko 5 Yhteenveto hereillä pysymistestistä tutkimuksessa 2**

<b>TUTKIMUS 2</b>				
Annosryhmä	Lähtöarvo	Loppuarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Loppuarvo verrattuna lumelääkkeeseen
Lumelääke (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoksibaatti (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafiniili (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoksibaatti + modafiniili (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

Tutkimukseen 3 osallistui 136 narkolepsiapotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea katapleksia (mediaani 21 katapleksiakohtausta viikossa) lähtötilanteessa. Ensisijainen tehon mitta tässä tutkimuksessa oli katapleksiakohtausten esiintymistiheys.

**Taulukko 6 Yhteenveto tutkimuksen 3 lopputuloksista**

Annostus	Tutkimushenkilöiden lukumäärä	Katapleksiakohtaukset		
		Lähtöarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
Tutkimus 3		Mediaani kohtauksia/viikko		
Lumelääke	33	20,5	-4	-
3,0 g/päivä	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/päivä	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/päivä	33	23,5	-16	0,0008

Tutkimukseen 4 osallistui 55 narkolepsiapotilasta, jotka olivat ottaneet avoimesti merkittävä natriumoksibaattia 7–44 kuukautta. Potilaat randomisoitiin jatkamaan hoitoa vakaalla annoksella natriumoksibaattia tai lumelääkettä. Tutkimus 4 suunniteltiin nimenomaan arvioimaan natriumoksibaatin tehon jatkuvuutta pitkäaikaisen käytön jälkeen. Tehon ensisijainen mitta tässä tutkimuksessa oli katapleksiakohtausten esiintymistiheys.

**Taulukko 7 Yhteenveto tutkimuksen 4 lopputuloksista**

Hoitoryhmä	Tutkimushenkilöiden lukumäärä	Katapleksiakohtaukset		
		Lähtöarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
Tutkimus 4				
		Mediaani kohtauksia / kaksi viikkoa		
Lumelääke	29	4,0	21,0	-
Natriumoksibaatti	26	1,9	0	p < 0,001

Tutkimuksessa 4 vaste oli numeerisesti samanlainen potilaille, joita hoidettiin annoksilla 6–9 g/päivä, mutta vaikutusta ei havaittu potilailla, joita hoidettiin alle 6 g päivässä annoksilla.

#### Pediatriset potilaat

Natriumoksibaatin tehokkuus narkolepsia-katapleksiaa sairastaville pediatrisille potilaille varmistettiin kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, satunnaistetusti hoidon lopettamista selvittäneessä monikeskustutkimuksessa.

Tutkimus osoitti natriumoksibaatin kliinisen tehon katapleksian ja poikkeavan päiväväsymyksen hoidossa narkolepsiaa sairastavilla pediatrisilla tutkittavilla.

63 potilasta satunnaistettiin. Tämän tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli muutos viikoittaisten katapleksiakohtausten lukumäärässä vakaan annosjakson kahden viimeisen viikon ja kaksoissokkoutetun jakson välillä.

Kaksoissokkoutetun jakson aikana muutos (mediaani) (Q1, Q3) katapleksiakohtausten viikoittaisessa lukumäärässä lähtötilanteesta (ts. vakaan annosjakson viimeiset 2 viikkoa) oli lumelääkeryhmään satunnaistetuilla potilailla 12,71 (3,44, 19,77) ja natriumoksibaattihoitoon satunnaistetuilla potilailla 0,27 (-1,00, 2,50).

**Taulukko 8 Yhteenveto tutkimuksen 13-005 tuloksista lapsilla/nuorilla**

Hoitoryhmä	Potilaiden lukumäärä	Katapleksiakohtausten viikoittainen lukumäärä (mediaani)		
		Lähtöarvo (ts. vakaan annosjakson viimeiset 2 viikkoa)	Kaksoissokkoutettu jakso	Muutos lähtöarvosta
Lumelääke	32	4,67	21,25	12,71
Natriumoksibaatti	31	3,50	3,77	0,27
p-arvo				< 0,0001

Kun ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysyjä tehtiin ikäryhmittäin (7–11-vuotiaat ja 12–17-vuotiaat), havaittiin samankaltaisia tuloksia. Kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana 7–11-vuotiailla tutkittavilla muutos (mediaani) (Q1, Q3) katapleksiakohtausten viikoittaisen lukumäärän lähtöarvosta oli lumelääkeryhmään satunnaistetuilla tutkittavilla 18,32 (7,58, 35,75) ja natriumoksibaattihoitoon satunnaistetuilla tutkittavilla 0,13 (-1,15, 2,05) (p < 0,0001). Kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana 12–17-vuotiailla tutkittavilla muutos (mediaani) (Q1, Q3) katapleksiakohtausten viikoittaisen

lukumäärän lähtöarvosta oli lumelääkeryhmään satunnaistetuilla tutkittavilla 9,39 (1,08, 16,12) ja natriumoksibaattihoitoon satunnaistetuilla tutkittavilla 0,58 (-0,88, 2,58) ( $p = 0,0044$ ).

Kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana toissijaisen päätetapahtuman (ESS-pisteiden muutos) muutos (mediaani) (Q1, Q3) lähtötilanteesta (joka oli käynti 3 – vakaan annosjakson loppu) lapsille ja nuorille tarkoitettulla Epworthin uneliaisuusasteikolla (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent, ESS-CHAD) oli lumelääkeryhmään satunnaistetuilla tutkittavilla 3,0 (1,0, 5,0) ja natriumoksibaattihoitoon satunnaistetuilla tutkittavilla 0,0 (-1,0, 2,0). Hoitojen välillä lähtötilanteesta tapahtuneen luokitusmuutoksen vertailu oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,0004$ ) ANCOVA-mallinnuksella analysoituna, jossa hoito oli kerroin ja luokituksen lähtöarvo oli kovariaatti. Lumelääkettä saamaan satunnaistetuilla tutkittavilla oli lähtötilanteessa keskimäärin suuremmat ESS (CHAD) -pisteet kuin natriumoksibaattiryhmän tutkittavilla.

**Taulukko 9 Yhteenveto ESS (CHAD) -pisteistä kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana (tehoa koskeva potilasjoukko)**

Hoitoryhmä	Potilaiden lukumäärä	ESS (CHAD) -pisteiden muutos (mediaani)		
		Lähtöarvo (käynti 3, vakaan annosjakson loppu)	Kaksoissokkoutetun hoitojakson loppu (käynti 4)	Muutos lähtöarvosta
Lumelääke	32	11,0	12,0	3,0
Natriumoksibaatti	31	8,0	9,0	0,0
p-arvo				0,0004

Lyhenteet: ESS (CHAD) = lapsille ja nuorille tarkoitettu Epworthin uneliaisuusasteikko

## 5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu natriumoksibaatti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Rasvapitoinen ruoka hidastaa ja heikentää imeytymistä. Natriumoksibaatti 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 hyötyosuus on noin 88 %. Keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa (1. ja 2. huippupitoisuus) olivat 78 ja 142 mikrog/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 mikrog/ml, alle 1 % sitoutuu plasman proteiineihin.



### Biotransformaatio

Eläintutkimusten perusteella natriumoksibaatti eliminoituu lähinnä metaboloitumalla. Trikarboksyylihappokierron (Krebsin kierto) ja toissijaisesti beeta-oksidaation kautta muodostuu hiilidioksidia ja vettä. Pääasialliseen reittiin kuuluu sytosolinen NADP<sup>+</sup>-entsyymi GHB-dehydrogenaasi, joka katalysoi natriumoksibaatin konversiota suksinaattisemialdehydiksi, joka biotransformoituu meripihkahapoksi suksinaattisemialdehydidehydrogenaasin vaikutuksesta. Meripihkahappo käy läpi Krebsin kierron, jossa se metaboloituu hiilidioksidiksi ja vedeksi. Toinen mitokondrion oksidoreduktaasientsyymi, transhydrogenaasi, katalysoi myös suksinaattisemialdehydin muodostusta alfa-ketoglutaraaatin läsnä ollessa. Vaihtoehtoinen biotransformaatioreitti on beeta-oksidaatio 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 merkitsevässä määrin ihmisen isoentsyymien CYP1A2:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n, CYP2E1:n eikä CYP3A:n toimintaa pitoisuuteen 3 mM (378 mikrog/ml) asti. Nämä pitoisuudet ovat huomattavasti suurempia kuin terapeuttisilla annoksilla saavutettavat pitoisuudet.

### Eliminaatio

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

### Erityispotilasryhmät

#### lääkkäät potilaat

Pienellä joukolla yli 65-vuotiaita potilaita natriumoksibaatin farmakokinetiikka oli sama kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

#### Pediatriset potilaat

Natriumoksibaatin tärkeimmät farmakokineettiset ominaisuudet pediatriassa tutkittavilla ovat samat kuin aikuisilla tehdyissä natriumoksibaatin farmakokineettisissä tutkimuksissa on raportoitu.

Pediatriassa ja aikuisilla tutkittavilla, jotka saavat samansuuruisen mg/kg-annoksen, on samankaltaiset plasman pitoisuus-aikaprofiilit (ks. kohta 4.2).

#### 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.

#### Maksan vajaatoiminta

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 on puolitetttava kaikilla potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ja vastetta annoslisäyksiin on seurattava tarkoin (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 sekundaarisiin 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 aihiolääke, 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 1 000 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 sikiötoksisuutta.

Toistuvaa altistusta koskenut 10 viikon toksisuustutkimus tehtiin nuorilla rotilla, joita hoidettiin syntymän jälkeen päivinä 21–90. Natriumoksibaatti aiheutti hättävaihtuksia, mukaan lukien kuolemantapauksia ensimmäisen hoitoviikon aikana, kun eläimet olivat 21–27 päivän ikäisiä, mikä vastaa lapsilla arviolta 3–4 vuoden ikää. Akuutti toksisuus ilmeni altistuksilla, jotka ovat pediatrien potilaiden oletettavia altistuksia pienempiä, ja kuolleisuutta edelsivät natriumoksibaattiin liittyvät kliiniset merkit (bradynea, syvä hengitys, vähentynyt aktiivisuus, koordinoimaton kävely, heikentynyt oikaisurefleksi), jotka ovat sen oletettavan farmakologian mukaisia. Tämän ensimmäisen hoitoviikon aikaisen suhteellisen voimakkaan toksisuuden syy ei ole täysin selvä. Se voi liittyä siihen, että systeeminen altistus näyttää olevan nuorilla eläimillä suurempi kuin vanhemmilla nuorilla rotilla. Se voi johtua myös siitä, että poikaset ovat natriumoksibaatille herkempiä kuin vanhemmat nuoret ja aikuiset rotat, ja/tai toleranssin kehitysilmiöstä. Painon alenemista ja syömisen vähenemistä havaittiin vastaavasti kuin aikuisillakin, ja lisäksi havaittiin hengitysoireita (syvää ja hidasta hengitystä). Natriumoksibaatti ei aiheuttanut kasvuun ja kehitykseen liittyviä hättävaihtuksia altistuksilla, jotka olivat enimmillään 2–4 kertaa suurempia kuin oletettava altistus suurimmalla pediatrialle potilaille suositellulla annoksella (alle 45 kg:n painoisilla pediatrialla potilailla 200 mg/kg/vrk tai  $\geq$  45 kg:n painoisilla pediatrialla potilailla 9 g/vrk).

Lääketutkimukset osoittavat, että GHB saa aikaan ainutlaatuisen ja tunnusmerkillisen stimulaation, joka tietyllä tapaa on samanlainen kuin alkoholin, morfiinin ja tiettyjen GABA:n kaltaisten lääkeaineiden aiheuttama. Rotilla, hiirillä ja apinoilla tehtyjen itseannostelututkimusten tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Kuitenkin toleranssi GHB:lle sekä ristitoleranssi alkoholille ja baklofeenille 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 Kestoaika**

5 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 90 vuorokautta.

Kun valmiste on laimennettu annosmittoihin, se on käytettävä 24 tunnin sisällä.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä varten**

180 ml liuosta meripihkanvärisessä soikeassa PET-pullossa, jossa on muovi/foliosinetti ja lapsiturvallinen suljin. Suljin koostuu HDPE:stä/polypropyleenistä ja pahvitiivisteestä.

Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, pulloon painettavan adapterin, asteikolla varustetun mittaruiskun (polypropyleeniruisku), kaksi polypropyleeniannosmittaa ja kaksi lapsiturvallista HDPE-kierresuljinta.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/312/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. lokakuuta 2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08. syyskuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa ja joka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty–riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on kehitettävä Xyremille koulutusohjelma, jolla varmistetaan, että Xyrem-valmistetta mahdollisesti määräävät lääkärit tuntevat Xyremen annostuksen ja tärkeät riskit. Tässä kattavassa ohjelmassa on viisi osaa:

- Xyrem-hoidon tarkistuslista lääkkeen määrääjälle (eli lomakkeet hoidon aloitusta ja seurantakäyntejä varten): muistuttaa lääkäreitä tarkistamaan seuraavat asiat:
  - a. vasta-aiheet, varoitukset ja varotoimet valmisteyhteenvedosta. Listassa painotetaan erityisesti, että Xyrem voi aiheuttaa keskushermostolamaa ja hengityslamaa, alkoholi

saattaa voimistaa keskushermostolamaa ja että Xyremiin käyttöön liittyy väärinkäytön riski.

- b. pediatristen potilaiden pituus, paino, oppiminen, sosiaalinen ja psyykinen käyttäytyminen
- Usein kysytyt kysymykset -opas potilaille (annetaan potilaalle): vastaa joihinkin kysymyksiin, joita potilaalle saattaa herätä Xyrem-valmisteen ottamisesta.
- Natriumoksibaatin annostelua koskevat potilasohjeet (annetaan potilaalle): antaa potilaalle tietoa Xyremin käytöstä.
- Xyrem-opas pediatriisille potilaille ja potilaiden huoltajille, josta he saavat tietoa natriumoksibaatin turvallisesta käytöstä ja käsittelystä.
- Potilaskortti (annetaan potilaalle): muistuttaa potilasta, huoltajaa ja lääkäreitä Xyremiin käyttöön liittyvistä tärkeistä turvallisuustiedoista.

Myyntiluvan haltija on luonut valvotun lääkejakeluohjelman, joka tehostaa jo olemassa olevia Xyremin valvontatoimia. Ohjelman avulla saavutetaan haluttu narkolepsiapotilaiden joukko samalla kun minimoidaan riski Xyremiin ohjautumisesta henkilöille, jotka haluavat sitä väärinkäyttää.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Ulkopakkaus ja pullo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xyrem 500 mg/ml oraaliliuos  
natriumoksibaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi ml liuosta sisältää natriumoksibaattia 500 mg

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää runsaasti natriumia – ks. lisätietoja pakkausselosteesta

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

180 ml oraaliliuosta

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Käytettävä 90 vuorokauden kuluessa avaamisesta.  
Annosmittaan laimennettu valmiste on käytettävä 24 tunnin kuluessa.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/312/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xyrem 500 mg/ml (vain ulkopakkaus)

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Xyrem 500 mg/ml oraaliliuos** natriumoksaatti

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Xyrem on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xyrem-valmistetta
3. Miten Xyrem-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xyrem-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Xyrem on ja mihin sitä käytetään**

Xyremin vaikuttava aine on natriumoksaatti. Xyrem vakaannuttaa yöunta, mutta sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta.

Xyrem-valmistetta käytetään narkolepsia-katapleksian hoitoon aikuisilla, nuorilla ja lapsilla 7 vuoden iästä lähtien.

Narkolepsia on unihäiriö, johon voi liittyä nukahtelua päiväsaikaan, katapleksiaa, unihalvausta, hallusinaatioita ja huonoa unta. Katapleksia tarkoittaa äkillisen tunnereaktion (esim. raivo, pelko, ilo, nauru tai yllättyminen) aiheuttamaa äkillistä lihasheikkoutta tai halvausta, johon ei liity tajunnanmenetystä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xyrem-valmistetta**

**Älä käytä Xyrem-valmistetta**

- jos olet allerginen natriumoksaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on suksinaattisemialdehydidehydrogenaasin puutos (harvinainen aineenvaihduntasairaus)
- jos sinulla on vakava masennus
- jos käytät opioideja tai barbituraatteja.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Xyremiä

- jos sinulla on hengitys- tai keuhko-ongelmia (erityisesti jos olet ylipainoinen), koska Xyrem voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut masennusta, itsemurha-ajatuksia, ahdistuneisuutta, psykoosi (mielenterveyshäiriö, johon voi liittyä aistiharhoja, puheen epäloogisuutta tai sekavaa ja kiihtynyttä käyttäytymistä) tai kaksisuuntainen mielialahäiriö

- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta, korkea verenpaine (hypertensio) tai maksa- tai munuaisongelmia, sillä annosta on tällöin ehkä muutettava
- jos olet aiemmin käyttänyt lääkkeitä väärin
- jos sinulla on epilepsia, koska Xyrem-valmisteen käyttöä ei suositella epilepsiaa sairastaville
- 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-valmisteen käyttöön liittyy tunnetusti väärinkäytön riski. Riippuvuutta on ilmennyt natriumoksibaatin laittoman käytön yhteydessä.

Lääkäri tulee kysymään sinulta, oletko joskus väärinkäyttänyt lääkkeitä ennen Xyrem-hoidon aloittamista tai sen aikana.

### **Lapset ja nuoret**

Nuoret ja vähintään 7-vuotiaat lapset, joiden paino on vähintään 15 kg, voivat ottaa Xyrem-valmistetta.

Alle 7-vuotiaat tai alle 15 kg:n painoiset lapset eivät saa ottaa Xyrem-valmistetta.

Jos olet lapsi tai nuori, lääkäri seuraa painoasi säännöllisin väliajoin.

Lääkärin säätäessä annosta, mikä voi kestää useita viikkoja, vanhemman/huoltajan pitää tarkkailla lapsen hengitystä huolellisesti ensimmäisten 2 tunnin aikana natriumoksibaatin ottamisen jälkeen sen arvioimiseksi, onko hengityksessä poikkeavuuksia, esimerkiksi lyhyitä hengityskatkoksia nukkumisen aikana, äänekästä hengitystä ja huulten ja kasvojen sinerrystä. Jos hengityksessä havaitaan poikkeavuuksia, on käännäyttävä lääkärin puoleen, ja lääkärille on kerrottava asiasta mahdollisimman pian. Jos ensimmäisen annoksen jälkeen havaitaan poikkeavuuksia, toista annosta ei pidä antaa. Jos poikkeavuuksia ei havaita, toinen annos voidaan antaa. Toinen annos annetaan aikaisintaan 2,5 tuntia tai enintään 4 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen.

Jos sinulla on tai on ollut ahdistuneisuutta, erityisesti jos olet erittäin alakuloinen tai olet menettänyt elämänhalusi, on tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille tai huoltajalle.

### **Muut lääkevalmisteet ja Xyrem**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Xyrem-valmistetta ei etenkään saa käyttää samanaikaisesti unilääkkeiden ja keskushermoston toimintaa lamaavien lääkeaineiden kanssa (keskushermosto koostuu aivoista ja selkäytimestä).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle myös, jos käytät jotakin seuraavanlaisista lääkkeistä:

- keskushermoston toimintaa kiihdyttävät lääkeaineet
- masennuslääkkeet
- lääkeaineet, joita elimistö saattaa käsitellä samalla tavalla (esim. valproaatti, fenytoiini tai etosuksimidi, joita käytetään kouristuskohtausten hoitoon)
- topiramaatti (käytetään epilepsian hoitoon)

Jos käytät parhaillaan valproaattia, päivittäistä Xyrem-annostasi on muutettava (ks. kohta 3), koska samanaikainen käyttö voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia valproaatin kanssa.

### **Xyrem alkoholin kanssa**

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

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Vain pieni joukko naispotilaita on ottanut Xyrem-valmistetta raskausaikana, ja jotkut heistä ovat saaneet keskenmenon. Xyrem-valmisteen raskaudenaikaisen käytön riskejä ei tunneta, ja siksi sen käyttöä raskaana oleville naisille tai raskautta yrittäville ei suositella.

Xyrem-hoidon aikana ei pidä imettää, koska Xyrem-valmisteen tiedetään erittyvän rintamaitoon. Hoitoa saaneiden äitien rintaruokkimilla imeväisillä on havaittu unirytmien muutoksia.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Xyrem vaikuttaa ajokykyyn sekä työkalujen ja koneidenkäyttökykyyn. 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.

Lapsia ja nuoria hoidettaessa lääkäreille, vanhemmille tai huoltajille neuvotaan, että yksilöllisen herkyyden mukaan voi olla tarpeen odottaa yli 6 tuntia ennen henkistä vireyttä tai motorista koordinaatiota edellyttäviin tai muita fyysisiä riskejä aiheuttaviin toimiin ryhtymistä.

### **Xyrem sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 182,24 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per gramma. Tämä vastaa 9,11 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Keskustele lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät natriumoksiabaattia (Xyrem) 2 g tai enemmän päivässä pitkäaikaisesti, erityisesti jos sinua on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

## **3. Miten Xyrem-valmistetta käytetään**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

On tärkeää, että käytät Xyrem-annosten valmistelussa vain pakkauksen sisältämää ruiskua. Xyrem-ruiskussa on kaksi eri mitta-asteikkoa, joista toinen voi olla hyödyllisempi kuin toinen riippuen siitä, minkä suuruisen annoksen lääkäri on määrännyt. Asteikkoja katsomalla näet kummat merkinnät sopivat sinun annokseesi.

### **Aikuiset – Xyrem-annoksen ottaminen yksinään**

- Aikuisille suositeltu aloitusannos on 4,5 g joka päivä jaettuna kahteen erilliseen annokseen (2,25 g).
- Lääkäri saattaa suurentaa annosta vähitellen enintään tasolle 9 g joka päivä jaettuna kahteen erilliseen annokseen (4,5 g).
- Xyrem otetaan suun kautta kahdesti joka ilta:
  - Ota ensimmäinen annos mennessäsi nukkumaan ja toinen annos 2½–4 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 tunnin kuluttua ateriasta.

- Valmista molemmat annokset ennen nukkumaan menoa.
- Ota annokset 24 tunnin kuluessa niiden valmistamisesta.

### **Nuoret ja vähintään 7-vuotiaat lapset, jotka painavat vähintään 15 kg – Xyrem-annoksen ottaminen yksinään**

Vähintään 7-vuotiaille, jotka painavat vähintään 15 kg, lääkäri määrittää oikean annoksen painon perusteella.

Lääkäri määrittää sinulle oikean annoksen. Älä ylitä sinulle määrättyä annosta.

### **Aikuiset – Xyrem-annoksen ottaminen yhdessä valproaatin kanssa**

Jos käytät valproaattia yhdessä Xyremin kanssa, lääkäri muuttaa Xyrem-annostasi.

- Aikuisille Xyremin suositeltu aloitusannos yhteiskäytössä valproaatin kanssa on 3,6 g joka päivä jaettuna kahteen erilliseen 1,8 gramman annokseen.
- Ota ensimmäinen annos nukkumaan mennessäsi ja toinen annos 2½–4 tunnin kuluttua.

### **Nuoret ja vähintään 7-vuotiaat lapset, jotka painavat vähintään 15 kg – Xyrem-annoksen ottaminen yhdessä valproaatin kanssa**

Jos käytät valproaattia yhdessä Xyremin kanssa, lääkäri muuttaa Xyremin annosta.

### **Munuais- tai maksaongelmat**

- Jos sinulla on munuaisvaivoja, harkitse natriumin (suolan) saannin vähentämistä ruokavaliossasi suosituksen mukaan. Jos sinulla on maksavaivoja, aloitusannos on puolitettava. Lääkäri voi suurentaa annostasi vähitellen.

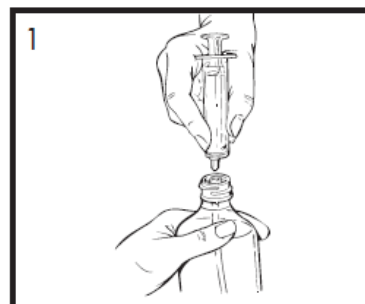
### Xyrem-valmisteen laimentaminen

Seuraavassa neuvotaan, miten Xyrem-annos valmistetaan. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Älä anna lasten valmistella Xyrem-annosta.

Xyrem-pakkaus sisältää yhden lääkepullon, mittaruiskun (jossa on kaksi eri mitta-asteikkoa) ja kaksi annosmittaa, joissa on turvasulkimet.

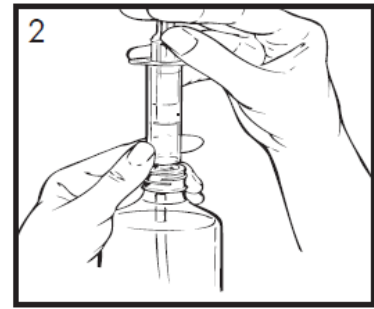
#### **Vaihe 1**

- Poista pullon suljin painamalla sitä alaspäin ja kiertämällä sitä vastapäivään (vasemmalle).
- Poistettuasi sulkimen aseta pullo pöydälle pystyasentoon.
- Pullon suulla on muovilla päällystetty foliosinetti, joka pitää poistaa ennen pullon ensimmäistä käyttökertaa.
- Pidä pullo pystyasennossa ja työnnä pulloon painettava adapteri pullon kaulaan. Tämä tehdään vain, kun pullo avataan ensimmäisen kerran. Adapteri voidaan jättää pulloon myöhempiä käyttökertoja varten.



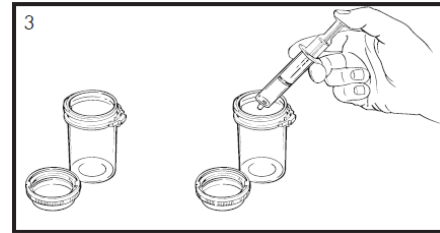
## Vaihe 2

- Työnnä mittaruiskun kärki pullonsuun keskustassa olevaan aukkoon ja paina lujasti alaspäin.
- Pitele pulloa ja ruiskua toisella kädellä ja vedä ruiskuun ohjeenmukainen lääkeannos vetämällä mäntää toisella kädellä. HUOMAA: Ruiskuun ei tule lääkettä, ellei pullo ole pystyasennossa.



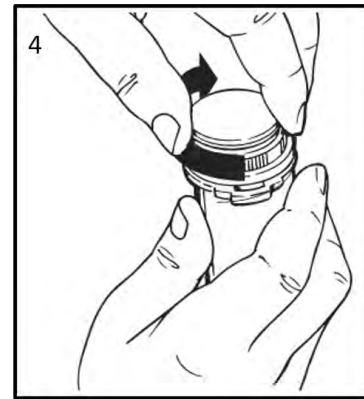
## Vaihe 3

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



## Vaihe 4

- Pane annosmittoihin sulkimet kiertämällä myötäpäivään (oikealle), kunnes kuuluu napsahdus ja suljin lukittuu lapsiturvallisesti. (Huomio: koska annosmitan suljin kiertyy vapaasti, vain napsahduksen kuuluminen varmistaa, että suljin on suljettu lapsiturvallisesti).
- Huuhtele ruisku vedellä.



- Juuri ennen nukkumaan menoa:
  - Aikuispotilaiden pitää asettaa toinen annos vuoteen lähelle.
  - Nuoren tai vähintään 7-vuotiaan lapsen vanhemman tai huoltajan ei pidä jättää toista annosta lapsen vuoteen lähelle tai lapsen ulottuville.
  - Sinun on ehkä pantava herätyskello soimaan, jotta heräisit ottamaan toisen annoksen aikaisintaan 2½ tunnin ja viimeistään 4 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

### Sitten:

- Poista ensimmäisen annosmitan suljin painamalla turvalukitusnippukkaa ja kiertämällä suljinta vastapäivään (vasemmalle).
- Ota ensimmäinen annos vuoteessa istuen, laita suljin takaisin paikoilleen, ja asetu heti makuulle. Jos potilas on lapsi, joka nukkuu yli 8 tuntia mutta alle 12 tuntia, ensimmäinen annos voidaan antaa, kun lapsi on nukkunut 1–2 tuntia.
- Kun heräät tai herätät lapsen 2½–4 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 lääkärillesi 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, kova jano, lihaskrampit ja heikotuksen tunne. 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 annoksen.

### **Jos et ole varma, otitko Xyrem-valmistetta**

Jos et ole varma annoksen ottamisesta, yliannostuksen riskin pienentämiseksi älä ota uutta annosta.

### **Jos lopetat Xyrem-valmisteen oton**

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.

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

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita.

**Aikuiset – yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset** (esiintyy 10–20 %:lla potilaista):

- heitehuimaus
- pahoinvointi
- päänsärky.

Jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista, **kerro siitä heti lääkärille**.

**Lapset ja nuoret – yleisimmät kliinisessä tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset:**

- vuoteen kastelu (18,3 %)
- pahoinvointi (12,5 %)
- oksentelu (8,7 %)
- painon lasku (8,7 %)
- heikentynyt ruokahalu (6,7 %)
- päänsärky (5,8 %)
- huimaus (5,8 %)
- itsemurha-ajatukset (1 %)
- henkinen huonovointisuus (yhteys todellisuuteen katoaa) (1 %).

Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä haittavaikutuksista, **kerro siitä heti lääkärille**.

Haittavaikutukset ovat aikuisilla ja lapsilla samat. Jos sinulle ilmaantuu jokin jäljempänä luetelluista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille:

*Hyvin yleisiä (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):*

- pahoinvointi
- huimaus
- päänsärky.

*Yleisiä (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):*

- univaikeudet, mukaan lukien unettomuus, epänormaalit unet, unihalvaus, uneliaisuus, painajaiset, unissakävely, yökastelu, päiväaikainen uneliaisuus, nukahtamisvaikeudet keskellä yötä
- päihtynyt olo, vapina, sekavuus / ajan ja paikan tajun hämärtyminen, näön hämärtyminen, tasapainohäiriö, kaatuminen, pyörryttävä tunne (kiertohuimaus)
- sydämentykytys, verenpaineen nousu, hengenahdistus
- oksentelu, vatsakivut, ripuli
- ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen, laihtuminen
- heikotus, väsymys, sedaatio
- hikoilu
- masennus
- lihaskouristukset, turvotus
- nivelkipu, selkäkipu
- keskittymisvaikeudet, vähentynyt herkkyys erityisesti kosketukselle, epänormaali kosketusaistimus, makuhäiriö
- ahdistuneisuus, hermostuneisuus
- virtsanpidätyskyvyttömyys
- kuorsaus, nenän tukkoisuus
- ihottuma
- sivuontelotulehdus, nenän ja nielun tulehdus.

*Melko harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):*

- psykoosi (psykkinen häiriö, johon voi liittyä aistiharhoja, sekavaa puhetta tai sekavaa käytöstä ja kiihtyneisyyttä)
- vainoharhaisuus, epänormaalit ajatukset, aistiharhat, kiihtymys, itsemurhayritykset
- nukahtamisvaikeudet, levottomat jalat
- huonomuistisuus
- pakkoliikkeet (tahattomat lihassupistukset)
- ulosteen pidätyskyvyttömyys
- yliherkkyys.

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):*

- kouristukset
- pinnallinen hengitys tai hengityksen hidastuminen, lyhyet unenaikaiset hengityskatkokset
- nokkosihottuma
- itsemurha-ajatukset, harhaluulo, ajatukset väkivallanteoista (myös muita kohtaan)
- ärtyneisyys, aggressiivisuus
- euforinen mieliala
- paniikkikohtaus
- mania / kaksisuuntainen mielialahäiriö
- suun kuivuus, elimistön kuivuminen
- kasvojen turvotus (angioedeema)
- bruksismi (hampaiden narskutus ja leuan kiristely)
- virtsaamisen tihentyminen / virtsaamispakko
- korvien soiminen tai humina
- uneen liittyvä syömishäiriö
- ruokahalun lisääntyminen

- tajunnanmenetys
- pakkoliikkeet (esim. epänormaalit, tahattomat raajojen liikkeet)
- hilseily
- sukupuolisen halun voimistuminen
- yövirtsaaisuus (liiallinen yöaikainen virtsaaminen).
- tukehtumisen tunne

Jos sinulle ilmaantuu jokin edellä mainituista haittavaikutuksista, **kerro siitä heti lääkärille.**

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Xyrem-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Kun valmiste on laimennettu annosmittoihin, se on käytettävä 24 tunnin sisällä.

Avatun Xyrem-pullon käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä 90 päivän kuluttua.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Xyrem sisältää**

- Vaikuttava aine on natriumoksisibaatti. Yksi ml sisältää 500 mg natriumoksisibaattia.
- Muut aineet ovat puhdistettu vesi, omenahappo ja natriumhydroksidi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Xyrem on meripihkanvärisessä 240 ml:n muovipullossa, joka sisältää 180 ml oraaliliuosta. Pullo on suljettu lapsiturvallisella sulkimella. Kun pullo toimitetaan, sulkimen alla pullon suulla on muovilla päällystetty foliosinetti. Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, pulloon painettavan adapterin, muovisen mittaruiskun ja kaksi annosmittaa, joissa on turvasulkimet.

Xyrem on kirkas tai hieman läpikuultava liuos.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Sinun olisi pitänyt saada lääkäriltäsi Xyrem-valmisteesta tietopaketti, joka sisältää Kuinka Xyrem-valmistetta käytetään -esitteen, Usein kysytyt kysymykset -oppaan Xyrem-valmistetta käyttävälle

potilaalle ja potilaskortin. Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma SA/NV  
Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

**България**

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

**Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

**Danmark**

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

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

**Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

**Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: +356 / 21 37 64 36

**Nederland**

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

**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

**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 2514 4221(Somija)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.