

**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, pusaudžiem un bērniem no 7 gadu vecuma.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāvada ārstam, kam ir pieredze narkolepsijas ārstēšanā. Ārstiem stingri jāievēro kontrindikācijas, brīdinājumi un piesardzības pasākumi.

#### Devas

##### Pieaugušie

Ieteicamā sākumdeva ir 4,5 g nātrija oksibāta/dienā, dalot divās vienādās reizēs 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 reizēs 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/dienā, iekšķīgi, dalot divās vienādās reizēs 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. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

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

### Pediatriskā populācija

Pusaudži un bērni no 7 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg:

Xyrem ievada perorāli divas reizes naktī. Devu ieteikumi ir sniegti 1. tabulā.

#### **1. tabula. Ieteicamā nātrija oksibāta sākuma deva un titrēšana pediatriskiem pacientiem**

| Pacienta masa   | Sākuma kopējā dienas deva (lietota 2 dalītās devās)* | Titrēšanas režīms (līdz klīniskai iedarbībai) | Ieteicamā maksimālā kopējā dienas deva |
|-----------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| 15 kg - < 20 kg | ≤ 1 g/dienā                                          | ≤ 0,5 g/dienā/nedēļā                          | 0,2 g/kg/dienā                         |
| 20 kg - < 30 kg | ≤ 2 g/dienā                                          | ≤ 1 g/dienā/nedēļā                            |                                        |
| 30 kg - < 45 kg | ≤ 3 g/dienā                                          | ≤ 1 g/dienā/nedēļā                            |                                        |
| ≥ 45 kg         | ≤ 4,5 g/dienā                                        | ≤ 1,5 g/dienā/nedēļā                          | 9 g/dienā                              |

\*Gulētiešanas laikā un pēc 2,5 līdz 4 stundām. Bērniem, kuri guļ vairāk nekā 8 stundas naktī, nātrija oksibātu var dot pēc gulētiešanas, kamēr bērns atrodas gultā, divās vienādi sadalītās devās ar 2,5 līdz 4 stundu intervālu.

Devu pakāpeniski jātitrē atbilstoši iedarbībai atkarībā no efektivitātes un panesamības (skatīt 4.4. apakšpunktu). Starp devas palielināšanas reizēm ieteicams gaidīt vismaz vienu līdz divas nedēļas. Ieteikumi par nātrija oksibāta devu (sākuma deva, titrēšanas režīms un maksimālā deva) pediatriskiem pacientiem ir atkarīgi no ķermeņa masas. Tādēļ pacientiem regulāri jāpārbauda ķermeņa masa, īpaši titrēšanas laikā, lai pārlicinātos, ka tiek ievadīta atbilstoša nātrija oksibāta deva.

Maksimālā ieteicamā kopējā dienas deva pediatriskiem pacientiem, kuru masa ir mazāka nekā 45 kg, ir 0,2 g/kg/dienā. Maksimālā kopējā dienas deva pediatriskiem pacientiem, kuru masa ir 45 kg vai vairāk, ir 9 g/dienā.

Ja nātrija oksibāts un valproāts tiek lietoti vienlaikus (skatīt 4.5. apakšpunktu), ieteicams nātrija oksibāta devu samazināt par 20 %, piemēram, 4,8 g/dienā 6 g/dienā vietā.

Nātrija oksibāta drošums un efektivitāte bērniem līdz 7 gadu vecumam nav pierādīta, tāpēc nātrija oksibāta lietošana nav ieteicama līdz 7 gadu vecumam. Bērni, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 15 kg, nedrīkst saņemt nātrija oksibātu.

### 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 mēršlirce un divi 90 ml mētrauki ar bērniem neatveramu vāciņu. Katra iemērītā Xyrem deva jāielej mētraukā un pirms lietošanas jāatšķaida ar 60 ml ūdens. Tā kā uzturvielas būtiski samazina nātrija oksibāta bioloģisko pieejamību, tad gan pieaugušajiem, gan bērniem jāpaēd vismaz vairākas (2-3) stundas pirms gulētiešanas un Xyrem pirmās devas lietošanas. Pieaugušajiem un bērniem 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 sukcīnsemialdehīddehidrogenāzes 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. Pirms miega apnojas ārstēšanas pacienti jānovērtē un jāapsver piesardzība, apsverot ārstēšanu. Veseliem indivīdiem tika novērota apnoja un elpošanas nomākums pēc 4,5 g (divkāršotas ieteicamās sākumdevas) vienreizējas lietošanas tukšā dūšā. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika novērots, ka nātrija oksibāta lietošana pacientiem var izraisīt smakšanas sajūtu miega laikā. Ir nepieciešams iztaujāt pacientu, lai noskaidrotu centrālās nervu sistēmas (CNS) vai elpošanas nomākuma pazīmju esamību. Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kam jau ir elpošanas traucējumi. Ārstēšanas laikā pacienti jāuzrauga, lai konstatētu elpošanas nomākuma pazīmes. 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 risks 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 porfirogēniskais 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 nekavējotī novērtēt nātrija oksibāta terapijas laikā radušos domāšanas traucējumus, tajā skaitā domas par vardarbību rīcību (tostarp par kaitējumu apkārtējiem) un/vai uzvedības traucējumus.

Ir nepieciešams rūpīgi un nekavējotī novērtēt nātrija oksibāta terapijas laikā radušos depresiju. Pacienti, kam anamnēzē ir afektīvi traucējumi (tostarp depresija, trauksme un bipolāri traucējumi), pašnāvības mēģinājums un psihoze, jānovēro īpaši rūpīgi, lai konstatētu depresijas un/vai domas par pašnāvību simptomu rašanos nātrija oksibāta lietošanas laikā. Nātrija oksibāta 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 faktorus.

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.

#### Pediatriskā populācija:

##### Uzraudzība titrēšanas fāzē

Katru reizi palielinot devu titrēšanas laikā, rūpīgi jāuzrauga pacienta panesamība, īpaši attiecībā uz iespējamām centrālās nervu sistēmas un elpošanas nomākuma pazīmēm. Rūpīgai uzraudzībai ir jāietver tas, ka vecāki/aprūpētāji novēro bērna elpu pēc nātrija oksibāta uzņemšanas, lai novērtētu, vai pirmajās divās stundās nav elpošanas traucējumi, piemēram, spalga elpošana, miega apnoja, lūpu/sejas cianoze. Ja tiek novēroti elpošanas traucējumi, nepieciešams vērsties pēc medicīniskās palīdzības. Ja pēc pirmās devas tiek novēroti jebkādi traucējumi, otro devu nedrīkst ievadīt. Ja netiek novēroti traucējumi, otro devu drīkst ievadīt. Otru devu nedrīkst ievadīt ne agrāk kā 2,5 stundas vai ne vēlāk kā 4 stundas pēc pirmās devas. Atsevišķos gadījumos, piem., ja nav pārliecības, ka vecāki/aprūpētāji var veikt rūpīgu uzraudzību, kā aprakstīts, nātrija oksibāta lietošana nav ieteicama, ja vien nav iespējams organizēt ārstēšanas medicīnisko uzraudzību.

Ja šaubāties par devas ievadīšanu, atkārtoti neievadiet devu, lai samazinātu pārdozēšanas risku.

### Kermeņa masas zudums

Pacientiem, kurus ārstē ar nātrija oksibātu, bieži novērojama ķermeņa masas samazināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pediatriskiem pacientiem ir svarīgi regulāri pārbaudīt ķermeņa masu, īpaši devas titrēšanas laikā, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīta atbilstoša nātrija oksibāta deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Neiropsihiski notikumi

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar nātrija oksibātu bērniem un pusaudžiem, īpaša uzmanība jāpievērš, lai novērtētu visus iespējamus pašnāvnieciskos vai depresīvos stāvokļus (skatīt 4.8. apakšpunktu) un lai uzraudzītu visus ārstēšanas izraisītos notikumus.

### Alkohols un CNS depresanti

Nemot vērā alkohola lietošanas risku pusaudžu vidū, ir norādīts, ka alkohols var vēl vairāk palielināt nātrija oksibāta iedarbību uz CNS un elpošanas nomākumu bērniem – pusaudžiem, kuri lieto nātrija oksibātu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Nātrija lietošana

Šīs zāles satur 182,24 mg nātrija uz 1 g nātrija oksibāta devas, kas ir līdzvērtīgi 9,11 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Šo zāļu maksimālā dienas deva ir līdzvērtīga ar 82 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Tiek uzskatīts, ka Xyrem satur lielu nātrija daudzumu. Tas īpaši jāņem vērā tiem, kuri ievēro zema satura sāls diētu.

Pacientiem, kam ir sirds mazspēja, hipertensija vai pavājinātas nieru funkcijas, noteikti jāapsver iespēja samazināt uzņemto nātrija daudzumu (skatīt 4.2. un 4.9. 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.

### Izglītojošie materiāli

Lai palīdzētu zāļu izrakstītājiem un pacientiem/aprūpētājiem attiecībā uz svarīgu informāciju par Xyrem, viņiem tiks nodrošināti izglītojošie materiāli. Materiālos jo īpaši uzsvērs to, ka pediatrisku pacientu gadījumā ir jāveic pacienta sākotnējais novērtējums attiecībā uz augšanas un mācīšanās spēju un, ka papildus visām blakusparādībām, bērna veselības aprūpes speciālistam jāziņo arī par visām izmaiņām uzvedībā (sociālām un mācīšanās).

#### 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.

Pediatriko pacientu gadījumā, ja dienas devas un ķermeņa masas attiecība pārsniedz 0,1 g/kg/dienā, ārstiem un vecākiem, vai aprūpētājiem iesaka, ka gaidīšanas laiks atkarībā no individuālās jutības var būt ilgāks par 6 stundām.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

###### **Klīniskie pētījumi**

Pieaugušo un bērnu pētījumos drošuma profils bija kvalitatīvi vienāds.

Pieaugušajiem visbiežāk bija 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 efektivitāte un drošums pieaugušajiem 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 pieaugušajiem. Turklāt, randomizēti, dubultakli, placebo kontrolēti, krusteniski zāļu mijiedarbības pētījumi ar ibuprofēnu, diklofenaku, valproātu tika veikti veselām pieaugušām pētāmajām personām, un tie apkopoti 4.5. apakšpunktā.

###### **Pēcregistrācijas pieredze**

Papildus blakusparādībām, par kurām ziņots klīnisko pētījumu laikā, ir ziņots par blakusparādībām pēcregistrācijas 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 nosprostošanās

*Nav zināmi:* elpošanas nomākums, miega apnoja, smakšanas sajūta

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

*Ļoti bieži:* slikta dūša (sievietēm slikta dūša 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.

### Īpašas populācijas

#### Pediātriskā populācija

Pediātriskajā populācijā nātrija oksibāta efektivitāte un drošums narkolepsijas ar katapleksijas simptomiem ārstēšanā ir noteikta 2./3. fāzes dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētas izstāšanās, daudzcentru pētījumā.

Pētījumā ar bērniem un pusaudžiem visbiežāk ziņotie TEAE (ārstēšanas dēļ radušies nevēlami notikumi) bija enurēze (18,3 %), slikta dūša (12,5 %), vemšana (8,7 %) un ķermeņa masas samazināšanās (8,7 %), samazināta ēstgriba (6,7 %), galvassāpes (5,8 %) un reibonis (5,8 %). Tika ziņots arī par tādām zāļu blakusparādībām kā pašnāvnieciskas domas (1 %) un akūta psihoze (1 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu un 5. apakšpunktu).

Dažiem bērniem vecumā no 7 līdz < 18 gadiem pēcreģistrācijas periodā novērots, ka nātrija oksibāta lietošana pārtraukta uzvedības traucējumu, agresijas un garastāvokļa izmaiņu dēļ.

#### 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, kā arī acidoze. 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 Čina-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. Ziņots par hipernatrēmijas gadījumiem ar metabolisku alkalozi, ja vienlaikus tika veikta NaCl infūzija.

#### 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, bet ir ziņots par acidozes gadījumiem GHB pārdozēšanas dēļ. Tomēr nātrija oksibāta ātra metabolisma dēļ šie pasākumi var nebūt attaisnoti.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

#### Darbības mehānisms

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 naktsmiera, 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.

#### Pieaugušie

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 ārstēšanās 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 naktsmiera, bet otrā – pēc 2,5-4 stundām.

**2. 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/<br>Katapleksija/Snaudas/FOSQ | 8 nedēļas | Nātrija oksibāts 4,5 – 9                       |
| 2.pētījums | EDS (MWT)            | 231 | Miega struktūra/<br>ESS/CGIc/Snaudas              | 8 nedēļas | Nātrija oksibāts 6 – 9<br>Modafinil 200-600 mg |
| 3.pētījums | Katapleksija         | 136 | EDS (ESS)/CGIc/Snaudas                            | 4 nedēļas | Nātrija oksibāts 3 – 9                         |
| 4.pētījums | Katapleksija         | 55  | Nekāda                                            | 4 nedēļas | Nātrija oksibāts 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).

**3. tabula ESS kopsavilkums 1. pētījumā**

| <b>Epvorta miegainības skala (ESS; variācijas 0-24)</b> |        |        |                                      |                                                                |
|---------------------------------------------------------|--------|--------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 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                                                         |

**4. tabula CGI-c kopsavilkums 1. pētījumā**

| <b>Klīniskais globālais iespaids par izmaiņām (CGI-c)</b> |                       |                                                                |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------|
| Devas grupa [g/d (n)]                                     | Respondenti*<br>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.

**5. tabula MWT kopsavilkums 2. pētījumā**

| <b>2. PĒTĪJUMS</b>                |        |        |                                      |                                                                 |
|-----------------------------------|--------|--------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 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.

**6. 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.

**7. tabula 4. pētījuma rezultātu apkopojums**

| Ārstēšanas grupa | Indivīdu skaits | Katapleksijas lēkmes                 |                                            |                                                          |
|------------------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 4. pētījums      |                 | Sākumā                               | Vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo | Izmaiņas no sākotnējā, salīdzinot ar placebo (p-vērtība) |
|                  |                 | 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.

#### Pediatriskā populācija

Nātrija oksibāta efektivitāti pediatriskiem pacientiem ar narkolepsiju ar katapleksiju noteica dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētas izstāšanās, daudzcentru pētījumā.

Šis pētījums pierādīja nātrija oksibāta klīnisko efektivitāti, ārstējot pediatriskās pētāmās personas ar katapleksiju un pārmērīgu miegainību dienas laikā (EDS, Excess Daytime Sleepiness) narkolepsijas gadījumā.

Efektivitātes populācijā tika randomizēti 63 pacienti, kur primārais efektivitātes mērķa kritērijs šajā pētījumā bija izmaiņas nedēļas katapleksijas lēkmju skaitā starp stabilās devas perioda un dubultmaskētā perioda pēdējām divām nedēļām.

Dubultmaskētajā periodā izmaiņu mediāna (Q1, Q3), salīdzinot ar sākotnējo līmeni (t.i., stabilās devas perioda pēdējās 2 nedēļas), nedēļas katapleksijas lēkmju skaitā bija 12,71 (3,44, 19,77) pacientiem, kas randomizēti placebo grupā, un 0,27 (-1,00, 2,50) pacientiem, kas randomizēti nātrija oksibāta grupā.

## 8. tabula. Pētījuma 13-005 ar bērniem/pusaudžiem rezultātu apkopojums

| Ārstēšanas grupa | Pacientu skaits | Nedēļas katapleksijas lēkmju skaits (mediāna)                               |                            |                              |
|------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
|                  |                 | Sākumstāvoklis<br>(t.i., stabilās<br>devas perioda<br>pēdējās 2<br>nedēļas) | Dubultmaskētais<br>periods | Izmaiņas no<br>sākumstāvokļa |
| Placebo          | 32              | 4,67                                                                        | 21,25                      | 12,71                        |
| Nātrija oksibāts | 31              | 3,50                                                                        | 3,77                       | 0,27                         |
| p vērtība        |                 |                                                                             |                            | < 0,0001                     |

Veicot apakšgrupu analīzes pa vecuma grupām (7-11 gadi un 12-17 gadi) primārajam mērķa kritērijam, tika novēroti līdzīgi rezultāti. Dubultmaskētajā ārstēšanas periodā pacientiem vecumā no 7 līdz 11 gadiem izmaiņu mediāna (Q1, Q3), salīdzinot ar sākumstāvokli, nedēļas katapleksijas lēkmju skaitā bija 18,32 (7,58, 35,75) pētāmajām personām, kas randomizētas placebo grupā, un 0,13 (-1,15, 2,05) pētāmajām personām, kas randomizētas nātrija oksibāta grupā ( $p < 0,0001$ ). Dubultmaskētajā ārstēšanas periodā pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem izmaiņu mediāna (Q1, Q3), salīdzinot ar sākumstāvokli, nedēļas katapleksijas lēkmju skaitā bija 9,39 (1,08, 16,12) pētāmajām personām, kas randomizētas placebo grupā, un 0,58 (-0,88, 2,58) pētāmajām personām, kas randomizētas nātrija oksibāta grupā ( $p = 0,0044$ ).

Dubultmaskētajā ārstēšanas periodā sekundārā mērķa kritērija (ESS rādītāju izmaiņas) izmaiņu mediāna (Q1, Q3), salīdzinājumā ar sākumstāvokli (kas notika 3. vizītē – stabilās devas perioda beigās), Epvorta miegainības skalā bērniem un pusaudžiem (ESS-CHAD, Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent) bija 3,0 (1,0, 5,0) pētāmajām personām, kas randomizētas placebo grupā, un 0,0 (-1,0, 2,0) pētāmajām personām, kas randomizētas nātrija oksibāta grupā. Veicot analīzi ar ANCOVA modelēšanu, kurā ārstēšana ir faktors un ranga sākotnējā līmeņa vērtība ir mainīgais, ranga izmaiņu no sākotnējā līmeņa starp ārstēšanām salīdzinājums bija statistiski nozīmīgs ( $p = 0,0004$ ). Pētāmajām personām, kas tika randomizētas placebo saņemšanai, sākumstāvoklī vidēji bija augstāki ESS (CHAD) rādītāji nekā tām, kas lietoja nātrija oksibātu.

## 9. tabula. ESS (CHAD) rādītāju kopsavilkums dubultmaskētajā ārstēšanas periodā (efektivitātes populācija)

| Ārstēšanas grupa | Pacientu skaits | Izmaiņas ESS (CHAD) rādītājā (mediāna)                              |                                                              |                              |
|------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                  |                 | Sākumstāvoklis<br>(3. vizīte –<br>stabilās devas<br>perioda beigas) | Dubultmaskētā<br>ārstēšanas<br>perioda beigas<br>(4. vizīte) | Izmaiņas no<br>sākumstāvokļa |
| Placebo          | 32              | 11,0                                                                | 12,0                                                         | 3,0                          |
| Nātrija oksibāts | 31              | 8,0                                                                 | 9,0                                                          | 0,0                          |
| p vērtība        |                 |                                                                     |                                                              | 0,0004                       |

Saīsinājumi: ESS (CHAD) = Epvorta miegainības skalā bērniem un pusaudžiem

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc iekšķīgas lietošanas nātrija oksibāts tiek ātri un gandrīz pilnīgi absorbēts; absorbciju paildina 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 divkārtota (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%.

#### Izklīde

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<sup>+</sup> 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.

#### Īpašas populācijas

##### Gados vecāki pacienti

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

##### Pediatriskā populācija

Galvenie nātrija oksibāta farmakokinētiskie parametri pediatrikajām pētāmajām personām ir tādi paši kā tie, kas ziņoti nātrija oksibāta farmakokinētiskajos pētījumos pieaugušajiem

Pediatrikām un pieaugušām pētāmajām personām, kuras saņem vienādu mg/kg devu, ir līdzīgi plazmas koncentrācijas-laika profili (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 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 presistēmiskam (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 grūšņi). F<sub>1</sub> 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.

10 nedēļu atkārtotas devas toksicitātes pētījumā ar juvenilām žurkām, kas ārstētas no pēcdzemdību 21. līdz 90. dienai, nātrija oksibāts izraisīja nevēlamas blakusparādības, tostarp nāves gadījumus, pirmajā ārstēšanas nedēļā, kad dzīvnieki bija no 21 līdz 27 dienām veci, kas atbilst aptuveni 3-4 gadu vecumam bērniem. Akūta toksicitāte tika novērota no devām, kas bija mazākas par tām, kas paredzētas pediatriem pacientiem, un pirms nāves bija novērojamas ar nātrija oksibātu saistītas klīniskās pazīmes (bradipnoja, dziļa elpošana, samazināta aktivitāte, nekoordinēta gaita, traucēts līdzsvara reflekss) saskaņā ar tā paredzamo farmakoloģiju. Šīs salīdzinoši stiprākās toksicitātes iemesls pirmajā ārstēšanas nedēļā nav pilnībā skaidrs. Tas var būt saistīts ar faktu, ka jauniem dzīvniekiem novērota lielāka sistēmiska iedarbība nekā vecākām juvenilām žurkām. Tas var būt saistīts arī ar augstāku mazuļu jutīgumu pret nātrija oksibātu, salīdzinot ar vecākām juvenilām žurkām un pieaugušām žurkām, un/vai panesamības attīstības fenomenu. Tika novērots arī mazāks ķermeņa masa un pārtikas patēriņš līdzīgi kā pieaugušajiem, ar papildu elpošanas pazīmēm (dziļa un lēna elpošana). Nātrija oksibāts neizraisīja nevēlamu ietekmi uz augšanu un attīstību līdz pat devām, kas 2 līdz 4 reizes pārsniedz devu, kas paredzēta kā maksimālā ieteicamā deva pediatriem pacientiem personām (200 mg/kg/dienā pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu, kas mazāka par 45 kg, vai 9 g/dienā pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu  $\geq 45$  kg).

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 pērtiķiem 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: 90 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 S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussels  
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 REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

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

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

## **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 piecas sastāvdaļas ir:

- Pārbaudes punktu veidlapa veselības aprūpes speciālistam (t.i., ārstēšanas uzsākšanas un papildu apmeklējumu formas): lai ārstiem atgādinātu sekojošo:
  - a. pārbaudīt kontrindikācijas, 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.

b. Pediatriskie pacienti: augums, ķermeņa masa, mācīšanās, sociālā un psihiskā uzvedība

- Pacientu bieži uzdotie jautājumi (BUJ) (jāizsniedz pacientam): lai atbildētu pacientiem uz dažiem jautājumiem, kas viņiem varētu rasties par Xyrem lietošanu.
- Norādījumi pacientam par nātrija oksibāta ievadīšanu (jāizsniedz pacientam): lai sniegtu pacientiem informāciju, kas saistīta ar Xyrem lietošanu.
- Xyrem rokasgrāmata pediatriskiem pacientiem un viņu aprūpētājiem, lai sniegtu informāciju par nātrija oksibāta drošu lietošanu un apiešanos.
- Pacienta brīdinājumu karte (jāizsniedz pacientam): lai atgādinātu pacientiem, aprūpētājiem un ārstiem 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. MARKĒJUMA 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**

Augsts nātrija saturs – sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**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 90 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 S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussels  
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, vaicāiet 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, pusaudžiem un bērniem no 7 gadu vecuma.

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 sukcīnsemialdehiddehidrogenāzes deficīts (rets metabolisma traucējums);
- ja Jūs ciešat no depresijas;
- ja Jūs tiekat 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, domas par pašnāvību, trauksme, psihoze (psihiski traucējumi, kas var ietvert halucinācijas, nesakarīgu runu vai nesakārtotu un satrauktu uzvedību) vai bipolāri traucējumi;
- 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 porfirija (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**

Xyrem var lietot pusaudži un bērni no 7 gadu vecuma, ja viņu ķermeņa masa ir lielāka par 15 kg.

Xyrem nedrīkst lietot bērni līdz 7 gadu vecumam, vai ar ķermeņa masu līdz 15 kg.

Ja esat bērns vai pusaudzis, ārsts regulāri uzraudzīs Jūsu ķermeņa masu.

Kamēr ārsts pielāgo devu, kas var ilgt vairākas nedēļas, vecākiem/aprūpētājiem ir rūpīgi jāuzrauga bērna elpa pirmo 2 stundu laikā pēc nātrija oksibāta lietošanas, lai novērtētu, vai nav kādi elpošanas traucējumi, piemēram, īslaicīgs elpošanas pārrāvums miega laikā, skaļa elpošana un zilganas lūpas un sejas krāsa. Ja tiek novēroti elpošanas traucējumi, jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības un pēc iespējas ātrāk jāinformē ārsts. Ja pēc pirmās devas tiek novēroti jebkādi traucējumi, otro devu nedrīkst ievadīt. Ja netiek novēroti traucējumi, otro devu drīkst ievadīt. Otru devu nedrīkst ievadīt agrāk kā 2,5 stundas vai vēlāk kā 4 stundas pēc pirmās devas.

Ja esat juties, vai jūtaties nomākts, jo īpaši, ja jūtaties ļoti bēdīgs vai esat zaudējis interesi par dzīvi, ir svarīgi izstāstīt par to ārstam vai aprūpētājam.

### **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;
- 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 ar valproātu.

### **Xyrem kopā ar 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, neapkalpoiet 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.

Pediatrisko pacientu gadījumā ārstiem, vecākiem vai aprūpētājiem tiek ieteikts, ka gaidīšanas laiks, lai veiktu aktivitātes, kurām nepieciešama garīga modrība, kustību koordinācija vai jebkādas aktivitātes, kurām var būt fizisks risks, atkarībā no individuālās jutības var būt ilgāks par 6 stundām.

### **Xyrem satur nātriju**

Šīs zāles satur 182,24 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā gramā. Tas ir līdzvērtīgi 9,11 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ilgstoši nepieciešams 2 g nātrija oksibāta (Xyrem) vai vairāk dienā, īpaši, ja Jums ir ieteikts ievērot zema satura sāls (nātrija) diētu.

## **3. Kā lietot Xyrem**

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

Gatavojot Xyrem devas, ir svarīgi izmantot tikai iepakojumā esošo šļirci. Xyrem šļircei ir divas dažādas mērījumu skalas; viena skala var Jums noderēt labāk nekā otra atkarībā no tā, kuru devu Jūsu ārsts ir izrakstījis. Apskatot katru skalu, Jūs redzēsiet, kurai ir precīza atzīme Jūsu devai.

### **Pieaugušie – lieto Xyrem atsevišķi**

- Ieteicamā sākumdeva pieaugušajiem ir 4,5 g/katru dienu, dalot divās atsevišķās 2,25 g devās.
- Ārsts var pakāpeniski palielināt devu līdz maksimāli 9 g/katru dienu, dalot divās atsevišķās 4,5 g devās.
- Lietojiet Xyrem iekšķīgi divas reizes ik nakti:
  - Pirmo devu lietojiet pirms naktsmiera, bet otro – pēc 2½–4 stundām. Jums var būt nepieciešams ieslēgt modinātājpulksteni, 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 2–3 stundas pēc ēšanas.
  - Sagatavojiet abas devas pirms gulētiešanas.
  - Lietojiet devas 24 stundu laikā pēc pagatavošanas.

### **Pusaudži un bērni, kuri ir 7 gadus veci un vecāki un kuru ķermeņa masa ir 15 kg vai vairāk – lieto Xyrem atsevišķi**

7 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 15 kg vai vairāk, pareizo devu ārsts noteiks, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Jūsu ārsts noteiks Jums pareizo devu. Nepārsniedziet Jums izrakstīto devu.

### **Pieaugušie – lieto Xyrem kopā ar valproātu**

Ja Jūs lietojat valproātu kopā ar Xyrem, ārsts pielāgos Xyrem devu.

- Ieteicamā Xyrem sākumdeva pieaugušajiem, lietojot kopā ar Valproātu, ir 3,6 g/katru dienu, dalot divās atsevišķās 1,8 g devās.
- Pirmo devu lietojiet pirms naktsmiera, bet otro devu pēc 2½ līdz 4 stundām.

### **Pusaudži un bērni, kuri ir 7 gadus veci un vecāki un kuru ķermeņa masa ir 15 kg vai vairāk – lieto Xyrem kopā ar valproātu**

Ja Jūs lietojat valproātu kopā ar Xyrem, Jūsu ārsts pielāgos Xyrem devu.

### **Nieru vai aknu darbības traucējumi**

- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, apsveriet iespēju samazināt nātrija (sāls) daudzumu diētā .
- Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, sākumdeva jāsamazina uz pusi. Ārsts var pakāpeniski devu palielināt.

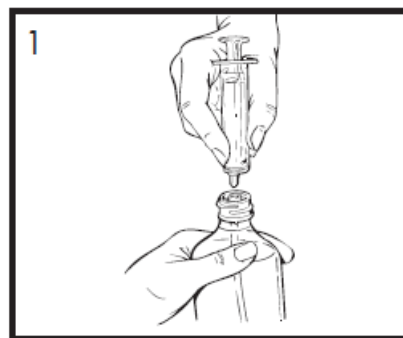
### Norādījumi Xyrem atšķaidīšanai

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

Lai Jums palīdzētu, Xyrem iepakojumā ir viena zāļu pudele, mēršļirce (ar divām dažādām mērījumu skalām) un divi mērtrauki ar bērniem neatveramiem vāciņiem.

#### **1. darbība**

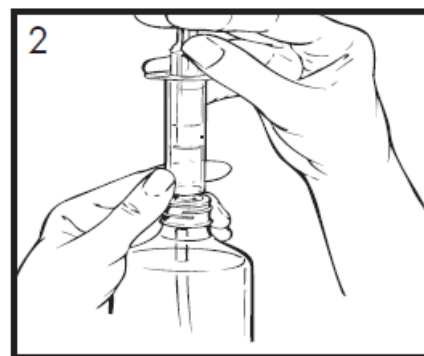
- Noņemiet pudeles vāciņu, piespiežot un vienlaikus pagriežot vāciņu pretēji pulksteņa rādītāja virzienam (pa kreisi).
- Pēc vāciņa noņemšanas nolieciet pudeli stāvus uz galda.
- Pudeles augšējā daļā ir plastmasas pārklājums ar folijas aizslēgu, kas ir jānoņem pirms pudeles pirmreizējas lietošanas.
- Turot pudeli stāvus, ievietojiet iespiežamo pudeles adapteri pudeles kakliņā. Tas jā dara tikai tad, kad pudele tiek atvērta pirmoreiz. Pēc tam adapteris var palikt pudelē turpmākai lietošanai.



1.attēls

#### **2. darbība**

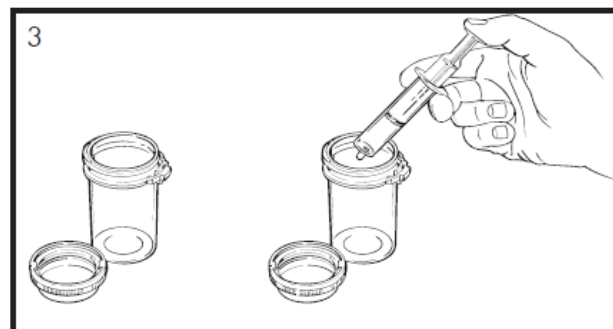
- Pēc tam novietojiet mēršļirces galu pudeles atveres centrā un cieši iespiediet.
- Turot pudeli un šļirci vienā rokā, ar otru roku ievelciet šļircē ordinēto devu, velkot virzuli. **PIEZĪME:** zāles neieplūdis šļircē, ja neturēsīt pudeli stāvus.



2. attēls

### 3. darbība

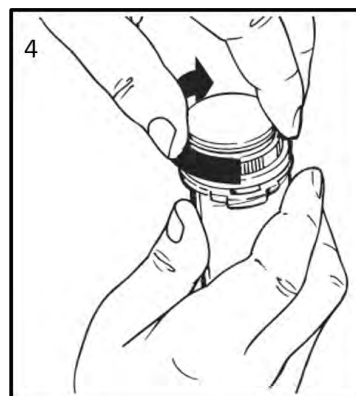
- Izņemiet šļirci no pudeles atveres centra.
- Iztukšojiet šļirci, nospiežot virzuli un iepildot zāles vienā no mētraukiem, kas atrodami zāļu iepakojumā. Atkārtojiet šo soli un piepildiet otru mētrauku.
- Pēc tam iepildiet katrā mētraukā apmēram 60 ml ūdens (60 ml ir apmēram četras ēdamkarotes).



3.attēls

### 4. darbība

- Uzlieciet katram mētraukam vāciņu, kas atrodams zāļu iepakojumā, un pagriežiet katru vāciņu pulksteņa rādītāja virzienā (pa labi), līdz ir dzirdams klikšķis un vāciņš ir fiksēts bērniem neatveramā pozīcijā (Uzmanību! Tā kā mētrauka vāciņš ir grozāms, tad tikai pēc tam, kad ir dzirdams klikšķis, tiek nodrošināts, ka vāciņš ir aizvērts bērniem neatveramā veidā).
- Izskalojiet šļirci ar ūdeni.



4.attēls

- Pirms došanās pie miera:
  - Pieaugušiem otrā deva jānovieto gultas tuvumā.
  - Pusaudžu un bērnu (vecākiem par 7 gadiem) vecāki vai aprūpētāji nedrīkst atstāt otro devu bērna gultas tuvumā vai bērnam viegli sasniedzamā vietā.
  - Jums var būt nepieciešams ieslēgt modinātājpulsteni, lai Jūs pamostos ne agrāk kā 2½ stundas vai ne vēlāk kā 4 stundas pēc pirmās devas un lietotu otro devu.

Tad:

- Noņemiet pirmā mētrauka 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. Bērniem, kuri guļ ilgāk par 8 stundām, bet mazāk nekā 12 stundas, pirmo devu var ievadīt pēc tam, kad bērns ir gulējis 1 līdz 2 stundas.
- Kad pēc 2½–4 stundām Jūs vai bērns ir pamodies, noņemiet otrā mētrauka vāciņu. Sēžot gultā, izdzeriet visu otro devu, uzlieciet otram mētraukam 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, acidoze (vairāk skābes asinīs nekā parasti), pārmērīgas slāpes, muskuļu krampji un vājums. 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 neesat pārliecināts, vai iedzērāt Xyrem**

Ja šaubāties, vai iedzērāt devu, nedariet to atkārtoti, lai samazinātu pārdozēšanas risku

### **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, jautāiet 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.

**Pieaugušie – visbiežākās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos (rodas 10 % līdz 20 % pacientu):**

- reibonis,
- slikta dūša,
- galvassāpes.

Ja Jums rodas jebkura no šīm blakusparādībām, **nekavējoties informējiet ārstu.**

**Bērni un pusaudži – visbiežākās blakusparādības, kas novērotas klīniskajā pētījumā:**

- slāpināšana gultā (18,3 %),
- slikta dūša (12,5 %),
- vemšana (8,7 %),
- ķermeņa masas samazināšanās (8,7 %),
- samazināta ēstgriba (6,7%),
- galvassāpes (5,8 %),
- reibonis (5,8 %),
- domas par pašnāvību (1 %),
- garīgi slikta pašsajūta (saskarsmes ar realitāti zudums) (1 %).

Ja Jums rodas jebkura no šīm blakusparādībām, **nekavējoties informējiet ārstu**

Blakusparādības pieaugušajiem un bērniem ir vienādas. Ja Jums rodas jebkura no tālāk uzskaitītajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet ārstu:

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

- slikta dūša;
- reibonis;
- galvassāpes.

*Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)*

- miega traucējumi, tostarp bezmiegs, neparasti sapņi, miega paralīze, miegainība, nakts murgi, staigāšana miegā, slāpināšana gultā, pārmērīga miegainība dienas laikā, grūtības iemigt nakts vidū,
- reibuma sajūta, trīce, apjukums/dezorientācija, neskaidra redze, līdzsvara traucējumi, krišana, “griešanās” sajūta (vertigo),
- sirdsdarbības jūšana, paaugstināts asinsspiediens, elpas trūkums,
- vemšana, sāpes vēderā, caureja,
- anoreksija, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās,

- vājums, nogurums, sedācija,
- svīšana,
- depresija,
- muskuļu krampji, pietūkums,
- locītavu sāpes, muguras sāpes,
- uzmanības traucējumi, traucēta jutība, īpaši attiecībā uz pieskārieniem, skārienu jutības novirzes, garšas traucējumi,
- trauksme, nervozitāte,
- urīna nesaturēšana,
- krākšana, deguna nosprostošanās,
- izsitumi,
- deguna blakusdobumu iekaisums, deguna un rīkles iekaisums,

*Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)*

- psihoze (mentāli traucējumi, kas var ietvert halucinācijas, nesaprotamu runu vai juceklīgu un uzbudinātu uzvedību),
- paranoja, domāšanas novirzes, halucinācijas, uzbudinājums, pašnāvības mēģinājums,
- grūtības iemigt, nemierīgas kājas,
- aizmāršība,
- mioklonuss (nekontrolētas muskuļu kontrakcijas),
- nekontrolēta fekāliju izvadīšana,
- paaugstināta jutība,

*Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)*

- krampji,
- samazināts elpošanas dziļums vai ātrums, īss elpošanas pārtraukums miega laikā,
- nātrene,
- domas par pašnāvību, murgi, domas par vardarbīgu rīcību veikšanu (tostarp kaitējuma nodarīšanu citiem),
- aizkaitināmība, agresija,
- eiforija,
- panikas lēkme,
- mānija/bipolāri traucējumi,
- sausa mute, dehidratācija,
- sejas pietūkums (angioedēma),
- bruksisms (zobu griešana un žokļu sakošana),
- polakiūrija/palielināta urinēšanas vajadzība,
- tinnīts (trokšņi ausīs, piemēram, zvanīšana vai dūkoņa),
- ar miegu saistīti ēšanas traucējumi,
- palielināta ēstgriba,
- samaņas zudums,
- diskinēzija (piem., patoloģiskas, nekontrolētas ekstremitāšu kustības),
- blaugznas,
- palielināta dzimumtieksme,
- niktūrija (pārmērīga urinēšana naktī),
- smakšanas sajūta.

Ja Jums rodas jebkura no iepriekš uzskaitītajām blakusparādībām, **nekavējoties informējiet ārstu.**

### **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 90 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 nātrijs oksibāts. Katrs ml satur 500 mg nātrijs oksibāta.
- Citas sastāvdaļas ir attīrīts ūdens, ābolskābe un nātrijs 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 mēršlirce un divi mērtrauki ar bērniem neatveramiem vāciņiem.

Xyrem ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs šķīdums.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Beļģija.

### **Ražotājs**

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

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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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/>

---