

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xyrem 500 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 500 mg natriumoksybat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Miksturen er en klar til lett ugjennomsiktig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av narkolepsi med katapleksi hos voksne pasienter, ungdom og barn fra og med 7 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres av og følges opp under veiledning av en lege med erfaring i behandling av narkolepsi. Leger skal overholde kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler nøye.

Dosering

Voksne

Den anbefalte startdosen er 4,5 g/dag natriumoksybat fordelt på to like doser på 2,25 g/dose. Dosen bør titreres til effekt vises innenfor akseptabel bivirkningsprofil (se pkt. 4.4) opp til maksimalt 9 g/dag fordelt på to like doser på 4,5 g/dose ved å justere opp eller ned i trinn på 1,5 g/dag (dvs. 0,75 g/dose). Minst 1-2 uker anbefales mellom hver doseøkning. Dosen på 9 g/dag må ikke overskrides på grunn av muligheten for utvikling av alvorlige symptomer ved doser på 18 g/dag eller mer (se pkt. 4.4).

Enkelt doser på 4,5 g må ikke gis, med mindre pasienten tidligere er titrert til dette doseringsnivået.

Dersom natriumoksybat og valproat brukes samtidig (se pkt. 4.5), anbefales en reduksjon av natriumoksybatdosen med 20 %. Den anbefalte startdosen av natriumoksybat ved bruk samtidig med valproat er 3,6 g/dag, gitt oralt og fordelt på to like doser på ca. 1,8 g. Dersom samtidig bruk er nødvendig, bør pasientens respons og tålbarehet følges og dosen tilpasses deretter (se pkt. 4.4).

Seponering av Xyrem

Seponeringseffekter av natriumoksybat har ikke vært systematisk undersøkt i kontrollerte kliniske studier (se pkt. 4.4).

Hvis pasienten slutter å ta legemidlet i mer enn 14 etterfølgende dager, skal titrering startes på nytt fra den laveste dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Eldre pasienter bør følges nøye for svekket motorisk og/eller kognitiv funksjon når de tar natriumoksybat (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Startdosen bør halveres hos alle pasienter med nedsatt leverfunksjon, og responsen på doseøkninger bør følges nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Alle pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør vurdere veiledning for å redusere inntak av natrium (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Ungdom og barn fra og med 7 år som veier minst 15 kg:

Xyrem administreres oralt to ganger hver kveld. Doseringsanbefalinger er angitt i tabell 1.

Tabell 1 Natriumoksybat, anbefalt startdose og titrering for pediatriske pasienter

Pasientens vekt	Total daglig startdose (fordelt på 2 doser)*	Dosetitrering (til klinisk effekt)	Anbefalt maksimal total daglig dose
15 kg – < 20 kg	≤ 1 gram/dag	≤ 0,5 gram/dag/uke	0,2 gram/kg/dag
20 kg – < 30 kg	≤ 2 gram/dag	≤ 1 gram/dag/uke	
30 kg – < 45 kg	≤ 3 gram/dag	≤ 1 gram/dag/uke	
≥ 45 kg	≤ 4,5 gram/dag	≤ 1,5 gram/dag/uke	9 gram/dag

*Ved leggetid og 2,5 til 4 timer senere. For barn som sover mer enn 8 timer per natt, kan natriumoksybat gis etter leggetid, mens barnet er i sengen, fordelt på to like doser med 2,5 til 4 timers mellomrom.

Dosen bør titreres gradvis til effekt vises innenfor akseptabel bivirkningsprofil (se pkt. 4.4). Det anbefales minst én til to uker mellom doseøkningene. Doseringsanbefalinger for natriumoksybat (startdose, dosetitrering og maksimal dose) for pediatriske pasienter er basert på kroppsvekt. Pasientens kroppsvekt bør derfor kontrolleres regelmessig, spesielt under titrering, for å sikre at riktig dose natriumoksybat administreres.

Den anbefalte maksimale totale daglige dosen er 0,2 g/kg/dag hos pediatriske pasienter som veier mindre enn 45 kg. For pediatriske pasienter som veier 45 kg eller mer er den maksimale totale daglige dosen 9 gram/dag.

Ved samtidig bruk av natriumoksybat og valproat (se pkt. 4.5), anbefales en reduksjon i natriumoksybatdosen med 20 %, f.eks. 4,8 gram/dag i stedet for 6 gram/dag.

Sikkerhet og effekt av natriumoksybat hos barn under 7 år har ikke blitt fastslått. Natriumoksybat anbefales derfor ikke til barn under 7 år. Barn under 15 kg bør ikke gis natriumoksybat.

Administrasjonsmåte

Xyrem skal tas oralt ved leggetid og deretter 2,5 til 4 timer senere. Det anbefales at begge doser med Xyrem gjøres klare samtidig, når pasienten går til sengs.

Xyrem leveres sammen med en gradert målesprøyte og to 90 ml doseringsbegre med barnesikret lokk. Hver oppmålte dose av Xyrem må fylles i doseringsbegeret og fortynnes med 60 ml vann før inntak. Fordi mat signifikant reduserer biotilgjengeligheten av natriumoksybat bør både voksne og pediatriske pasienter spise minst flere (2-3) timer før inntak av den første dosen Xyrem ved leggetid. Voksne og pediatriske pasienter bør alltid la det gå like lang tid hver gang mellom inntak av dosen og måltider. Dosene skal tas innen 24 timer etter tilberedning, ellers skal de kastes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig depresjon.

Pasienter med suksinsemialdehyd-dehydrogenasemangel.

Pasienter som behandles med opioider eller barbiturater.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Xyrem kan potensielt indusere respirasjonsdepresjon.

Respirasjons- og CNS-depresjon

Natriumoksybat kan også potensielt indusere respirasjonsdepresjon. Pasienter bør vurderes med hensyn på søvnapné før behandling og forsiktighet bør utvises når behandling vurderes. Apné og respirasjonsdepresjon er observert hos en fastende, frisk person etter en enkeltdose på 4,5 g (to ganger anbefalt startdose). Under overvåkning etter markedsføring er det observert at natriumoksybat kan gjøre pasientene mer mottakelige for kvelningsfølelser under søvn. Pasienten bør spørres om tegn på depresjon av sentralnervesystemet (CNS) eller respirasjonen. Særlig forsiktighet bør utvises hos pasienter med en underliggende respiratorisk lidelse. Pasienter bør overvåkes for tegn på respirasjonsdepresjon under behandling. På grunn av høyere risiko for søvnapné, bør pasienter med BMI ≥ 40 kg/m² følges nøye opp ved bruk av natriumoksybat.

Omtrent 80 % av pasientene som fikk natriumoksybat i kliniske studier fortsatte å bruke CNS-stimulerende legemidler. Det er ukjent om dette påvirket respirasjonen gjennom natten. Før doseøkning med natriumoksybat (se pkt. 4.2), bør forskrivere være oppmerksomme på at søvnapné forekommer hos opptil 50 % av pasienter med narkolepsi.

- *Benzodiazepiner*
På grunn av mulig økt risiko for respirasjonsdepresjon, bør samtidig bruk av benzodiazepiner og natriumoksybat unngås.
- *Alkohol og CNS-dempende legemidler*
Kombinasjon av alkohol eller et annet CNS-dempende legemiddel og natriumoksybat kan gi forsterket CNS-dempende effekt av natriumoksybat og økt risiko for respirasjonsdepresjon. Pasienter bør derfor advares mot bruk av alkohol i forbindelse med bruk av natriumoksybat.
- *Gammahydroksysmørsyre (GHB)-dehydrogenasehemmere*
Forsiktighet må utvises hos pasienter som får samtidig behandling med valproat eller andre GHB-dehydrogenasehemmere, fordi farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner er sett ved samtidig administrering av natriumoksybat og valproat (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk er nødvendig bør dosejustering overveies (se pkt. 4.2). I tillegg bør pasientens respons og tålbarehet følges nøye og dosen tilpasses deretter.
- *Topiramat*
Det er gjort klinisk(e) observasjon(er) av koma og økt plasmakonsentrasjon av GHB etter samtidig administrering av natriumoksybat og topiramat. Pasienter bør derfor advares mot bruk av topiramat i forbindelse med bruk av natriumoksybat (pkt. 4.5).

Misbrukspotensial og avhengighet

Natriumoksybat, som er som natriumsaltet av GHB, er et CNS-dempende virkestoff med velkjent misbrukspotensial. Før behandling bør leger vurdere pasienter med tanke på tidligere legemiddelmisbruk eller tilbøyelighet til dette. Pasienter bør følges opp regelmessig, og behandling med natriumoksybat bør avbrytes dersom misbruk mistenkes.

Det er rapportert tilfeller av avhengighet etter ulovlig bruk av GHB ved hyppig gjentatte doser (18 til 250 g/dag) over det terapeutiske doseområdet. Selv om det ikke er klare holdepunkter for at avhengighet kan oppstå hos pasienter som tar natriumoksybat i terapeutiske doser, kan denne muligheten ikke utelukkes.

Pasienter med porfyri

Natriumoksybat anses ikke å være sikkert hos pasienter med porfyri fordi det har vist å kunne utløse porfyri hos dyr eller i *in vitro*-systemer.

Nevropsykiatriske hendelser

Pasienter kan bli forvirret mens de behandles med natriumoksybat. Hvis dette skjer bør de gjennomgå full evaluering, og passende tiltak vurderes individuelt. Andre nevropsykiatriske hendelser inkluderer angst, psykoser, paranoia, hallusinasjoner og uro. Utvikling av tankeforstyrrelser, inkludert tanker om å utføre voldelige handlinger (inkludert skade andre) og/eller unormal atferd når pasienter behandles med natriumoksybat krever grundig og umiddelbar evaluering.

Utvikling av depresjon når pasienter behandles med natriumoksybat krever grundig og umiddelbar evaluering. Pasienter med tidligere affektive lidelser (inkludert depressiv sykdom, angst og bipolar lidelse), selvmordsforsøk og psykose bør følges særlig nøye med tanke på utvikling av depressive symptomer og/eller selvmordstanker mens de tar natriumoksybat. Natriumoksybat er kontraindisert ved alvorlig depresjon (pkt. 4.3).

Hvis en pasient opplever urin- eller fekalinkontinens under behandling med natriumoksybat, bør forskrivende lege vurdere å undersøke ytterligere for å utelukke underliggende årsaker.

Søvngjengeri har vært rapportert hos pasienter som behandles med natriumoksybat i kliniske studier. Det er uklart om noen eller alle av disse episodene har sammenheng med ekte somnambulisme (en parasomni som forekommer under non-REM-søvnen), eller med en annen medisinsk lidelse. Risikoen for skade eller selvpåført skade bør tas hensyn til hos alle pasienter som går i søvne. Episoder med søvngjengeri bør derfor evalueres og passende intervensjon vurderes.

Pediatrisk populasjon:

Overvåking i titreringsfasen

Pasientens tålbarhet, spesielt med hensyn til mulige tegn på depresjon av sentralnervesystemet eller respirasjonen, skal overvåkes nøye ved hver doseøkning under titrering. Nøye overvåking bør omfatte at foreldre/omsorgspersoner observerer pusten til barnet etter inntak av natriumoksybat for å vurdere om respirasjonen er unormal de første to timene, f.eks. støyende pust, søvnapné, cyanose i lepper/ansikt. Hvis unormal pusting observeres bør det søkes medisinsk hjelp. Hvis noe unormalt observeres etter den første dosen bør den andre dosen ikke gis. Hvis det ikke oppdages noe unormalt kan den andre dosen gis. Den andre dosen bør ikke gis tidligere enn 2,5 timer eller senere enn 4 timer etter den første dosen. I enkelte tilfeller, f.eks. hvis det er usikkert om foreldre/omsorgspersoner kan utføre overvåkingen som beskrevet, anbefales ikke bruk av natriumoksybat med mindre medisinsk tilsyn av behandlingen kan organiseres.

Hvis du er i tvil om en dose er administrert, skal dosen ikke administreres på nytt igjen, for å redusere risikoen for overdosering.

Vekttap

Vektreduksjon er vanlig blant pasienter som behandles med natriumoksybat (se pkt. 4.8). For pediatriske pasienter er det viktig at kroppsvekten kontrolleres regelmessig, spesielt under dosetitrering, for å sikre at den riktige dosen av natriumoksybat administreres (se pkt. 4.2).

Nevropsykiatriske hendelser

For barn og ungdom er det spesielt viktig å vurdere eventuelle suicidale eller depressive tilstander før oppstart av behandling med natriumoksybat (se pkt. 4.8) og å overvåke alle behandlingsrelaterte hendelser.

Alkohol og CNS-dempende legemidler

Tatt i betraktning risikoen for alkoholinntak blant ungdom, er det sett at alkohol ytterligere kan forsterke CNS-dempende og respirasjonshekkende effekt av natriumoksybat hos barn og ungdom som tar natriumoksybat (se pkt. 4.5).

Inntak av natrium

Dette legemidlet inneholder 182,24 mg natrium per dose med 1 g natriumoksybat. Dette tilsvarer 9,11 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Den maksimale daglige dosen av dette legemidlet tilsvarer 82 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Xyrem er ansett som «natriumrik». Dette bør det særlig tas hensyn til hos pasienter som er på en saltfattig diett.

En veiledning for å redusere natriuminntaket bør vurderes nøye ved behandling av pasienter med hjertesvikt, hypertensjon eller svekket nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.9).

Eldre

Det er svært begrenset erfaring med natriumoksybat hos eldre. Eldre pasienter bør derfor følges tett med tanke på svekket motorisk og/eller kognitiv funksjon når de tar natriumoksybat.

Epileptikere

Kramper er blitt observert hos pasienter som ble behandlet med natriumoksybat. Sikkerhet og effekt av natriumoksybat er ikke klarlagt hos pasienter med epilepsi, og bruk anbefales derfor ikke.

Rebound-effekter og seponeringssyndrom

Seponeringseffekter av natriumoksybat har ikke blitt systematisk undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Hos noen pasienter kan katapleksi komme tilbake med en høyere frekvens etter opphør av behandlingen med natriumoksybat, men dette kan skyldes normal variasjon av sykdommen. Selv om erfaringen fra kliniske studier med terapeutiske doser natriumoksybat hos pasienter med narkolepsi/katapleksi ikke har vist klare bevis for seponeringssyndrom, ble det i sjeldne tilfeller observert hendelser som insomni, hodepine, angst, svimmelhet, søvnforstyrrelser, søvnighet, hallusinasjoner og psykotiske lidelser etter seponering av GHB.

Opplæringsmateriell

For å hjelpe forskrivere og pasienter/omsorgspersoner med viktig informasjon om Xyrem vil det bli utlevert opplæringsmateriell. Materiellet vil legge ekstra vekt på viktigheten av å utføre innledende vurdering mht. vekst og læringsevne hos pediatrike pasienter. I tillegg vil materiellet understreke viktigheten av å rapportere alle bivirkninger og atferdsendringer (sosial atferd og læring) til barnets helsepersonell.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjon av alkohol og natriumoksybat kan fortsterke de dempende effektene av natriumoksybat på sentralnervesystemet. Pasienter bør advares mot å bruke enhver form for alkoholholdig drikke i forbindelse med natriumoksybat.

Natriumoksybat bør ikke brukes i kombinasjon med legemidler med sedativ–hypnotisk effekt eller andre CNS-dempende legemidler.

Legemidler med sedativ-hypnotisk effekt

Studier av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne med natriumoksybat (enkeltdose på 2,25 g) og lorazepam (enkeltdose på 2 mg) og zolpidemtartrat (enkeltdose på 5 mg) viste ingen farmakokinetiske interaksjoner. Økt søvnighet ble sett etter samtidig administrering av natriumoksybat (2,25 g) og lorazepam (2 mg). Farmakodynamisk interaksjon med zolpidem er ikke undersøkt. Når høyere doser på opptil 9 g/dag natriumoksybat kombineres med høyere doser hypnotika (innenfor anbefalt doseområde), kan ikke farmakodynamiske interaksjoner forbundet med symptomer på CNS- og/eller respirasjonsdepresjon utelukkes (se pkt. 4.3).

Tramadol

En studie av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne med natriumoksybat (enkeltdose på 2,25 g) og tramadol (enkeltdose på 100 mg) viste ingen farmakokinetiske/farmakodynamiske interaksjoner. Når høyere doser på opptil 9 g/dag natriumoksybat kombineres med høyere doser opioider (innenfor anbefalt doseområde), kan ikke farmakodynamiske interaksjoner forbundet med symptomer på CNS- og/eller respirasjonsdepresjon utelukkes (se pkt. 4.3).

Antidepressiver

Studier av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne viste ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom natriumoksybat (enkeltdose på 2,25 g) og antidepressivet protriptylinhydroklorid (enkeltdose på 10 mg) og duloksetin (60 mg ved steady state). Ingen tilleggseffekt med hensyn til søvnighet ble sett ved sammenligning av enkeltdoser av natriumoksybat alene (2,25 g) og natriumoksybat (2,25 g) i kombinasjon med duloksetin (60 mg ved steady state). Antidepressiver har vært brukt til behandling av katapleksi. En mulig additiv effekt av antidepressiver og natriumoksybat kan ikke utelukkes. Hyppigheten av bivirkninger har økt når natriumoksybat er gitt samtidig med trisykliske antidepressiver.

Modafinil

En studie av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne viste ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom natriumoksybat (enkeltdose på 4,5 g) og modafinil (enkeltdose på 200 mg). Natriumoksybat har blitt administrert samtidig med CNS-stimulerende midler hos ca. 80 % av pasientene i kliniske studier av narkolepsi. Det er ikke kjent om dette påvirket respirasjonen i løpet av natten.

Omeprazol

Samtidig administrering av omeprazol har ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken av natriumoksybat. Det kreves derfor ikke doseendring av natriumoksybat når det gis samtidig med protonpumpehemmere.

Ibuprofen

Studier av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne viste ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom natriumoksybat og ibuprofen.

Diklofenak

Studier av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne viste ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom natriumoksybat og diklofenak. Samtidig administrering av natriumoksybat og diklofenak hos friske frivillige reduserte oppmerksomhetssvikten forårsaket av administrering av Xyrem alene, målt vha. psykometriske tester.

GHB-dehydrogenasehemmere

Siden natriumoksybat metaboliseres via GHB-dehydrogenase er det en mulig risiko for interaksjon med legemidler som stimulerer eller hemmer dette enzymet (f.eks. valproat, fenytoin eller etosuksimid) (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av natriumoksybat (6 g/dag) og valproat (1250 mg/dag) medførte en økning i den systemiske eksponeringen for natriumoksybat med ca. 25 % og ingen signifikant endring i C_{max} . Det ble ikke sett noen effekt på farmakokinetikken til valproat. De farmakodynamiske effektene som oppsto, inkludert økt svekkelse av kognitiv funksjon og søvnighet, var større ved samtidig administrering enn det som ble sett ved bruk av hvert av legemidlene alene. Dersom samtidig bruk er nødvendig, bør pasientens respons og tålbarehet følges og dosen justeres ved behov (se pkt. 4.2).

Topiramat

Klinisk(e) observasjon(er) av koma og økt plasmakonsentrasjon av GHB er rapportert hos en pasient(er) som brukte natriumoksybat samtidig med topiramat (pkt. 4.4), og mulige farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig bruk av natriumoksybat og topiramat kan derfor ikke utelukkes.

***In vitro*-studier med poolede humane levermikrosomer indikerer at natriumoksybat ikke signifikant hemmer aktiviteten av humane isoenzymer (se pkt 5.2).**

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har ikke gitt bevis for teratogenisitet, men embryoletalitet er sett i studier av både rotter og kaniner (se pkt. 5.3).

Data fra et begrenset antall gravide kvinner som ble eksponert i første trimester, indikerer en mulig økt risiko for spontanaborter. Hittil er ingen andre relevante epidemiologiske data tilgjengelige. Begrenset mengde data fra gravide kvinner i andre og tredje trimester indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet forårsaket av natriumoksybat.

Natriumoksybat anbefales ikke under graviditet.

Amming

Natriumoksybat og/eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk. Endringer i søvnmonster er sett hos spedbarn som ammes av mødre som har vært eksponert. Dette kan være i samsvar med effektene av natriumoksybat på nervesystemet. Natriumoksybat bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data vedrørende natriumoksybats påvirkning på fertilitet. Studier med doser av GHB på opptil 1000 mg/kg/dag hos hann- og hunnrotter har ikke vist holdepunkter for uønskede effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Natriumoksybat har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

I minst 6 timer etter inntatt dose natriumoksybat må pasienter ikke utføre oppgaver som krever fullstendig mental årvåkenhet eller motorisk koordinasjon, som f.eks. bruke maskiner eller kjøre bil. I begynnelsen av behandlingen, og inntil pasientene vet om natriumoksybat vil påvirke dem neste dag, bør de utvise ekstrem forsiktighet når de kjører bil, bruker tunge maskiner eller utfører enhver annen oppgave som kan være farlig eller som krever fullstendig mental årvåkenhet.

Hvis forholdet mellom daglig dose og kroppsvekt overstiger 0,1 gram/kg/dag for pediatriske pasienter bør leger og foreldre eller omsorgspersoner vurdere om denne tiden bør være lengre enn 6 timer, avhengig av individuell sensitivitet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Kliniske studier

Sikkerhetsprofilen var kvalitativt den samme i studier hos voksne som i studier hos pediatriske pasienter.

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos voksne var svimmelhet, kvalme og hodepine, som forekommer hos 10 % til 20 % av pasientene. De mest alvorlige bivirkningene er selvmordsforsøk, psykose, respirasjonsdepresjon og konvulsjoner.

Hos voksne ble effekt og sikkerhet av natriumoksybat ved behandling av narkolepsisymptomer fastslått i fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallellgruppe-, multisenterstudier av pasienter med narkolepsi med katapleksi, unntatt i én studie, der katapleksi ikke var et krav for deltakelse. To fase 3 og én fase 2 dobbeltblinde, parallellgruppe-, placebokontrollerte studier ble utført for å undersøke om natriumoksybat er indisert ved fibromyalgi hos voksne. I tillegg er det utført

randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, crossover interaksjonsstudier med ibuprofen, diklofenak og valproat med friske voksne personer. Et sammendrag er gitt i pkt. 4.5.

Erfaring etter markedsføring

I tillegg til bivirkningene som er rapportert i kliniske studier, er det rapportert bivirkninger etter markedsføring. Det er ikke alltid mulig å gi et sikkert estimat av hyppigheten av insidensen i pasientgruppen som skal behandles.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er angitt i henhold til MedDRAs organklasser (SOC).

Frekvensestimater: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: nasofaryngitt, sinusitt

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige: hypersensitivitet

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: anoreksi, nedsatt appetitt

Ikke kjent: dehydrering, økt appetitt

Psykiatriske lidelser

Vanlige: depresjon, katapleksi, angst, unormale drømmer, forvirringstilstand, desorientering, mareritt, søvnjengjering, søvnforstyrrelser, insomni, søvnoppretholdelse-insomni, nervøsitet

Mindre vanlige: selvmordsforsøk, psykose, paranoia, hallusinasjoner, unormale tanker, opphisselse, initial insomni

Ikke kjent: selvmordstanker, drapstanker, aggresjon, eufori, søvnrelaterte spiseforstyrrelser, panikkanfall, mani/bipolar lidelse, vrangforestillinger, bruksisme, irritabilitet, økt libido

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: svimmelhet, hodepine

Vanlige: søvnparalyse, søvnighet, tremor, balanseforstyrrelser, oppmerksomhetsforstyrrelser, hypoestesi, parestesi, sedasjon, dysgeusi

Mindre vanlige: myoklonus, amnesi, "restless legs"-syndrom

Ikke kjent: konvulsjoner, bevissthetstap, dyskinesi

Øyesykdommer

Vanlige: tåkesyn

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: vertigo

Ikke kjent: tinnitus

Hjertesykdommer

Vanlige: palpitasjoner

Karsykdommer

Vanlige: hypertensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: dyspné, snorking, nesetetthet

Ikke kjent: respirasjonsdepresjon, søvnapné, kvelningsfølelse

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: kvalme (frekvensen av kvalme er høyere hos kvinner enn hos menn)

Vanlige: oppkast, diaré, smerter i øvre abdomen

Mindre vanlige: fekal inkontinens

Ikke kjent: munntørhet

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: hyperhidrose, utslett

Ikke kjent: urtikaria, angioødem, seboré

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: artralgi, muskelspasmer, ryggsmerte

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: enuresis nocturna, urininkontinens

Ikke kjent: pollakisuri/hurtig innsettende trang til vannlating, nokturni

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: asteni, tretthet, følelse av å være beruset, perifert ødem

Undersøkelser

Vanlige: økt blodtrykk, vektreduksjon

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Vanlige: fall

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hos noen pasienter kan katapleksi komme tilbake med en høyere frekvens etter opphør av behandlingen med natriumoksybat, men dette kan skyldes normal variasjon av sykdommen. Selv om erfaringen fra kliniske studier med terapeutiske doser natriumoksybat hos pasienter med narkolepsi/katapleksi ikke har vist klare bevis for seponeringssyndrom, ble det i sjeldne tilfeller observert bivirkninger som insomni, hodepine, angst, svimmelhet, søvnforstyrrelser, søvnighet, hallusinasjoner og psykotiske lidelser etter seponering av GHB.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

I den pediatriske populasjonen ble effekt og sikkerhet av natriumoksybat for behandling av narkolepsi med katapleksisymptomer fastslått i en fase 2/3 dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert seponerings-multisenterstudie.

I en studie med barn og ungdom var de hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene enurese (18,3 %), kvalme (12,5 %), oppkast (8,7 %) og vekttap (8,7 %), nedsatt matlyst (6,7 %), hodepine (5,8 %), svimmelhet (5,8 %). Bivirkninger med selvmordstanker (1 %) og akutt psykose (1 %) ble også rapportert (se pkt. 4.4 og pkt. 5).

Hos noen barn mellom 7 og < 18 år har overvåking av bivirkninger etter markedsføring vist at behandling med natriumoksybat ble avbrutt på grunn av unormal atferd, aggresjon og humørendringer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon om tegn og symptomer på overdose med natriumoksybat. Det meste av informasjonen kommer fra ulovlig bruk av GHB. Natriumoksybat er natriumsaltet av GHB. Hendelser assosiert med seponeringssyndrom har vært observert utenfor det terapeutiske doseområdet.

Symptomer

Pasienter har hatt varierende grad av nedsatt bevissthet som kan svinge raskt mellom en forvirret, urolig kjempende tilstand med ataksi og koma. Emese (også ved nedsatt bevissthet), diaforese, hodepine og svekkede psykomotoriske evner kan observeres. Tåkesyn har vært rapportert. En stadig dypere koma har blitt observert ved høyere doser så vel som acidose. Myoklonus og tonisk-kloniske anfall har vært rapportert. Det er rapporter om nedsatt respirasjonshastighet og -dybde og om livstruende respirasjonsdepresjon som krever intubering og kunstig åndedrett. Cheyne-Stokes respirasjon og apné har vært observert. Bradykardi og hypotermi kan følge bevisstløshet, likeledes muskulær hypotoni, men senereflekser forblir intakte. Bradykardi har svart på intravenøs administrasjon av atropin. Hendelser med hypernatremi med metabolsk alkalose er rapportert i sammenheng med samtidig infusjon av natriumklorid.

Behandling

Mageskylning kan vurderes hvis det mistenkes samtidig inntak av andre midler. Siden brekninger kan forekomme ved nedsatt bevissthet bør pasienten legges i passende stilling (stabilt sideleie) og det kan være ønskelig å beskytte luftveiene ved å intubere. Selv om brekningsrefleksen kan være fraværende hos pasienter i dyp koma kan også bevisstløse pasienter kjempe mot intubering, og raskt utført induksjon (uten bruk av sedativer) bør vurderes.

Det kan ikke forventes å reversere de sentralnervøse effektene av natriumoksybat med flumazenil. Det er ikke tilstrekkelig bevis for å anbefale bruk av nalokson ved behandling av overdose med GHB. Bruk av hemodialyse og andre ekstrakorporale tiltak for å fjerne legemiddel har ikke blitt undersøkt ved overdose med natriumoksybat, men tilfeller av acidose på grunn av overdose med GHB har vært rapportert. På grunn av den raske metabolismen av natriumoksybat kan det hende at disse tiltakene ikke er påkrevd.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07X X04

Natriumoksybat er et legemiddel med dempende effekt på sentralnervesystemet som reduserer uttalt søvnighet på dagtid og katapleksi hos pasienter med narkolepsi, og som endrer søvnarkitekturen slik at det blir mindre fragmentert nattesøvn. Den eksakte virkningsmekanismen av natriumoksybat er ukjent, men natriumoksybat antas å virke ved å fremme slow wave-søvn (deltasøvn) og sikre nattesøvn. Natriumoksybat gitt før nattesøvn øker fase 3- og 4-søvn og øker søvnlatens, mens den reduserer frekvensen av REM-søvnperioder ved innsovning (sleep onset REM periods (SOREMPs)). Andre mekanismer, som det gjenstår å avklare, kan også være involvert.

I den kliniske studiedatabasen fortsatte over 80 % av pasientene med samtidig bruk av andre stimulantia.

Voksne

Effekten av natriumoksybat for behandling av narkolepsisymptomer ble fastslått i fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallellgruppe-, multisenterstudier (studie 1, 2, 3 og 4) av pasienter med narkolepsi med katapleksi, unntatt studie 2, der katapleksi ikke var noe krav for deltakelse. Samtidig bruk av stimulantia var tillatt i alle studiene (unntatt fasen med aktiv behandling i studie 2), antidepressiver ble seponert før aktiv behandling i alle studiene unntatt studie 2. I hver

studie var den daglige dosen fordelt på to like doser. Den første dosen ble tatt ved sengetid, og den andre dosen ble tatt 2,5 til 4 timer senere.

Tabell 2 Oppsummering av kliniske studier med natriumoksybat ved behandling av narkolepsi

Studie	Primæreffekt	N=	Sekundæreffekt	Varighet	Aktiv behandling og dose (g/d)
Studie 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/søvnarkitektur/katapleksi/søvnepisoder/FOSQ	8 uker	Natriumoksybat 4,5–9
Studie 2	EDS (MWT)	231	Søvnarkitektur/ESS/CGIc/søvnepisoder	8 uker	Natriumoksybat 6–9 Modafinil 200–600 mg
Studie 3	Katapleksi	136	EDS (ESS)/CGIc/søvnepisoder	4 uker	Natriumoksybat 3–9
Studie 4	Katapleksi	55	Ingen	4 uker	Natriumoksybat 3–9

EDS – uttalt søvnighet på dagtid (Excessive Daytime Sleepiness); ESS – Epworth Sleepiness Scale; MWT – Maintenance of Wakefulness Test; søvnepisoder – antall utilsiktede søvnepisoder på dagtid; CGI-c – Clinical Global Impression of Change; FOSQ – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

Studie 1 omfattet 246 pasienter med narkolepsi og inkluderte en opptitreringsperiode på 1 uke. De primære effektparametrene var endringer i uttalt søvnighet på dagtid målt ved bruk av Epworth Sleepiness Scale (ESS), og endringen i generell alvorlighet i pasientens narkolepsisymptomer, vurdert av utprøveren ved bruk av Clinical Global Impressions of Change (CGI-c).

Tabell 3 Sammendrag for ESS i studie 1

Epworth Sleepiness Scale (ESS, skala 0-24)				
Dosegruppe [g/d (n)]	Baseline	Endepunkt	Median endring fra baseline	Endring fra baseline sammenlignet med placebo (p-verdi)
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

Tabell 4 Sammendrag for CGI-c i studie 1

Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)		
Dosegruppe [g/d (n)]	Respondere* n (%)	Endring fra baseline sammenlignet med placebo (p-verdi)
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-dataene ble analysert ved å definere respondere som de pasientene som oppnådde svært stor forbedring eller stor forbedring.

I studie 2 ble effekten av oralt administrert natriumoksybat, modafinil og natriumoksybat + modafinil, sammenlignet med placebo i behandlingen av søvnighet på dagtid ved narkolepsi. I løpet av den 8 uker lange, dobbeltblinde studien tok pasientene modafinil med etablert dose eller tilsvarende placebodose. Natriumoksybat eller tilsvarende placebodose var 6 g/dag de første 4 ukene, økt til 9 g/dag de resterende 4 ukene. Den primære effektparameteren var uttalt søvnighet på dagtid målt som objektiv respons i MWT.

Tabell 5 Sammendrag for MWT i studie 2

STUDIE 2				
Dosegruppe	Baseline	Endepunkt	Gjennomsnittlig endring fra baseline	Endring sammenlignet med placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoksybat (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoksybat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Studie 3 omfattet 136 narkoleptiske pasienter med moderat til alvorlig katapleksi (median på 21 katapleksianfall per uke) ved baseline. Den primære effektparameteren i denne studien var frekvensen av katapleksianfall.

Tabell 6 Sammendrag av resultater i studie 3

Dosering	Antall pasienter	Katapleksianfall		
Studie 3		Baseline	Median endring fra baseline	Endring fra baseline sammenlignet med placebo (p-verdi)
		Median, anfall/uke		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g /dag	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g /dag	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g /dag	33	23,5	-16	0,0008

I studie 4 deltok 55 narkoleptiske pasienter som hadde gjennomgått åpen behandling med natriumoksybat i 7 til 44 måneder. Pasientene ble randomisert til fortsatt behandling med natriumoksybat ved stabil dose, eller til placebo. Studie 4 ble utformet spesifikt for å evaluere fortsatt effekt av natriumoksybat etter langtidsbruk. Den primære effektparameteren i denne studien var frekvensen av katapleksianfall.

Tabell 7 Sammendrag av resultater i studie 4

Behandlingsgruppe	Antall pasienter	Katapleksianfall		
Studie 4		Baseline	Median endring fra baseline	Endring fra baseline sammenlignet med placebo (p-verdi)
		Median, anfall / to uker		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natriumoksybat	26	1,9	0	p < 0,001

I studie 4 var responsen numerisk nesten lik for pasienter som ble behandlet med doser på 6 til 9 g/dag, men det ble ikke observert noen effekt hos pasienter som ble behandlet med doser på mindre enn 6 g/dag.

Pediatrik populasjon

Effekt av natriumoksybat hos pediatriske pasienter som har narkolepsi med katapleksi ble fastslått i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert seponerings-multisenterstudie.

Denne studien viste klinisk effekt av natriumoksybat i behandling av katapleksi og uttalt søvnighet på dagtid (Excess Daytime Sleepiness, EDS) ved narkolepsi hos pediatriske personer.

63 pasienter ble randomisert i effektpopulasjonen der det primære endepunktet for effekt i denne studien var endring i antallet ukentlige katapleksianfall mellom de siste to ukene av perioden med stabil dose og den dobbeltblinde perioden.

I løpet av den dobbeltblinde perioden var median (1. kvartil, 3. kvartil) endring fra baseline (dvs. de 2 siste ukene av perioden med stabil dose) i ukentlig antall katapleksianfall 12,71 (3,44, 19,77) for pasienter randomisert til placebo og 0,27 (-1,00, 2,50) for pasienter randomisert til natriumoksybat.

Tabell 8 Sammenndrag av resultat i studie 13-005 med barn/ungdom

Behandlingsgruppe	Antall pasienter	Ukentlig antall katapleksianfall (median)		
		Baseline (dvs. siste 2 uker av perioden med stabil dose)	Dobbeltblind periode	Endring fra baseline
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Natriumoksybat	31	3,50	3,77	0,27
p-verdi				< 0,0001

Når subgruppeanalyser etter alder (7–11 år og 12–17 år) ble utført for det primære endepunktet, ble lignende resultater observert. I den dobbeltblinde behandlingsperioden for personer i alderen 7 til 11 år var median (1. kvartil, 3. kvartil) endring fra baseline i ukentlig antall katapleksianfall 18,32 (7,58, 35,75) for personer randomisert til placebo og 0,13 (-1,15, 2,05) for personer randomisert til natriumoksybat ($p < 0,0001$). I den dobbeltblinde behandlingsperioden for personer 12 til 17 år var median (1. kvartil, 3. kvartil) endring fra baseline i ukentlig antall katapleksianfall 9,39 (1,08, 16,12) for personer randomisert til placebo og 0,58 (-0,88, 2,58) for personer randomisert til natriumoksybat ($p = 0,0044$).

I den dobbeltblinde behandlingsperioden var median (1. kvartil, 3. kvartil) endring i sekundært endepunkt (endring i ESS-skår) fra baseline (som forekom ved besøk 3 – på slutten av perioden med stabil dose) i Epworth søvnighetsskala for barn og ungdom (ESS-CHAD)-skår 3,0 (1,0, 5,0) for personer randomisert til placebo og 0,0 (-1,0, 2,0) for personer randomisert til natriumoksybat. Sammenligning av rangert endring fra baseline mellom behandlingene var statistisk signifikant ($p = 0,0004$) ved analyse med ANCOVA-modellen ved bruk av behandling som en faktor og rangert baselineverdi som en kovariat. Personer randomisert til placebo hadde i gjennomsnitt høyere ESS (CHAD)-skår ved baseline sammenlignet med de som fikk natriumoksybat.

Tabell 9 Sammenheng av ESS (CHAD)-skår i den dobbeltblinde behandlingsperioden (effektopulasjon)

Behandlingsgruppe	Antall pasienter	Endring i ESS (CHAD)-skår (median)		
		Baseline (Besøk 3- Slutten av periode med stabil dose)	Slutten av dobbeltblind behandlingsperiode (Besøk 4)	Endring fra baseline
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Natriumoksybat	31	8,0	9,0	0,0
p-verdi				0,0004

Forkortelser: ESS (CHAD) = Epworth søvnighetsskala for barn og ungdom (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Natriumoksybat absorberes raskt og nesten fullstendig etter oral administrasjon; absorpsjonen forsinkes og reduseres av et fettriikt måltid. Det elimineres hovedsakelig ved metabolisme med en halveringstid på 0,5 til 1 time. Farmakokinetikken er ikke-lineær med en 3,8 ganger økning av arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid (AUC) når dosen dobles fra 4,5 g til 9 g. Farmakokinetikken endres ikke ved gjentatt dosering.

Absorpsjon

Natriumoksybat absorberes raskt etter oral administrasjon med en absolutt biotilgjengelighet på omtrent 88 %. Gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjoner (1. og 2. topp) etter administrasjon av en daglig dose på 9 g fordelt på to like doser gitt med fire timers mellomrom var henholdsvis 78 og 142 µg/ml. Den gjennomsnittlige tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) varierte fra 0,5 til 2 timer i åtte farmakokinetiske studier. Etter oral administrasjon øker plasmakonsentrasjonen av natriumoksybat mer enn proporsjonalt med økende dose. Enkeltdoser større enn 4,5 g er ikke studert. Administrasjon av natriumoksybat rett etter et fettriikt måltid resulterte i forsinket absorpsjon (gjennomsnittlig T_{max} økte fra 0,75 timer til 2,0 timer) og en reduksjon i maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) med et gjennomsnitt på 58 % og på systemisk eksponering (AUC) med 37 %.

Distribusjon

Natriumoksybat er en hydrofil forbindelse med et tilsynelatende distribusjonsvolum på 190-384 ml/kg. Ved natriumoksybatkonsentrasjoner fra 3 til 300 mikrog/ml er mindre enn 1 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Dyrestudier indikerer at metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for natriumoksybat, og gir karbondioksid og vann via trikarboksylsyre (Krebs')-syklus og sekundært ved β -oksidasjon. Den primære veien involverer et NADP⁺-koblet enzym i cytosol, GHB-dehydrogenase som katalyserer omdanning av natriumoksybat til suksinsemialdehyd, som deretter biotransformerer til suksinsyre av enzymet suksinsemialdehyd dehydrogenase. Suksinsyre går inn i Krebs' syklus og metaboliseres til karbondioksid og vann. Et annet mitokondrieoksidoreduktaseenzym, en transhydrogenase, katalyserer også omdanning av suksinsemialdehyd i nærvær av α -ketoglutarat. En alternativ vei for biotransformasjon involverer β -oksidasjon via 3,4-dihydroksybutyrat til acetyl CoA, som også går inn i sitronsyresyklusen og resulterer i dannelsen av karbondioksid og vann. Det er ikke identifisert aktive metabolitter.

In vitro-studier med poolede humane levermikrosomer indikerer at natriumoksybat ikke signifikant hemmer aktiviteten av de humane isoenzymene: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1

eller CYP3A opp til en konsentrasjon på 3 mM (378 µg/ml). Disse verdiene er betydelig høyere enn nivåene som oppnås ved terapeutiske doser.

Eliminasjon

Clearance av natriumoksybat er nesten bare ved biotransformasjon til karbondioksid som deretter elimineres ved utånding. I gjennomsnitt gjenfinnes mindre enn 5 % av uforandret legemiddel i urinen 6-8 timer etter dosering. Fekal ekskresjon er ubetydelig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Hos et begrenset antall pasienter eldre enn 65 år, var farmakokinetikken til natriumoksybat ikke forskjellig ved sammenligning med pasienter yngre enn 65 år.

Pediatrisk populasjon

De viktigste farmakokinetiske egenskapene til natriumoksybat hos pediatriske personer er de samme som er rapportert i farmakokinetiske studier av natriumoksybat hos voksne.

Pediatriske og voksne personer som får samme dose i mg/kg har like profiler for plasmakonsentrasjon/tid (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Siden nyrene ikke spiller en betydelig rolle for utskillelsen av natriumoksybat har det ikke vært gjennomført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon; det forventes ikke at nyrefunksjonen påvirker farmakokinetikken av natriumoksybat.

Nedsatt leverfunksjon

Natriumoksybat gjennomgår betydelig presystemisk metabolisme ("first-pass"-metabolisme i leveren). Etter en enkel oral dose på 25 mg/kg, var AUC-verdier fordoblet hos cirrhotiske pasienter, med tilsynelatende oral clearance redusert fra 9,1 hos friske voksne til 4,5 og 4,1 ml/min/kg hos henholdsvis Klasse A (uten ascites) og Klasse C (med ascites) pasienter. Eliminasjonshalveringstid var signifikant lengre hos Klasse C og Klasse A pasienter enn hos kontrollpersonene (gjennomsnittlig $t_{1/2}$ på 59 og 32 versus 22 minutter). Startdosen bør halveres hos alle pasienter med nedsatt leverfunksjon, og responsen på doseøkninger bør følges nøye (se pkt. 4.2).

Rase

Rasens innvirkning på metabolismen til natriumoksybat er ikke evaluert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatt administrering av natriumoksybat til rotter (90 dager og 26 uker) og hunder (52 uker) ga ingen signifikante funn når det gjelder klinisk kjemi og mikro- og makropatologi. Behandlingsrelaterte kliniske tegn var hovedsakelig relatert til sedering, redusert matinntak og sekundære endringer i kroppsvekt, vektøkning og organvekt. Eksponeringer for rotter og hunder ved NOEL var lavere (~50 %) enn for mennesker. Natriumoksybat var ikke-mutagent og ikke-klastogent i *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Gammabutyrolakton (GBL), et prodrug av GHB testet ved eksponeringer tilsvarende den som forventes hos mennesker (1,21-1,64 ganger) er blitt klassifisert av NTP som ikke-karsinogen hos rotter og muligens karsinogen hos mus på grunn av en svak økning av feokromocytomer som var vanskelig å tolke på grunn av høy mortalitet i gruppen som fikk høy dose. I en karsinogenisitetstudie med oksybat hos rotter ble det ikke funnet tumorer relatert til forbindelsen.

GHB hadde ingen effekt på paring, generell fertilitet eller sædparametre, og førte ikke til embryoføtal toksisitet hos rotter eksponert for opptil 1000 mg/kg/dag GHB (1,64 ganger menneskelig eksponering beregnet ut fra ikke-drektige dyr). Perinatal mortalitet var økt og gjennomsnittlig avkomvekt var

reduisert i dieperioden hos høydose F₁-dyr. Sammenhengen mellom disse effektene på utvikling og maternell toksisitet kunne ikke klarlegges. Hos kaniner ble det sett svak fostertoksitet.

I en 10-ukers toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos juvenile rotter behandlet fra postnatal dag 21 til 90 ga natriumoksybat bivirkninger, inkludert død i løpet av første behandlingsuke da dyrenes alder var 21 til 27 dager, som tilsvarer en omtrentlig alder på 3–4 år hos barn. Akutt toksisitet ble vist ved eksponering under det som er forventet hos pediatrike pasienter og dødsfall ble innledet av natriumoksybat-relaterte kliniske tegn (bradypné, dyp respirasjon, redusert aktivitet, ukoordinert gange, hemmet opprettingsrefleks) i tråd med legemidlets forventede farmakologi. Årsaken til denne relativt mye høyere toksisiteten i løpet av første behandlingsuke er ikke helt klarlagt. Dette kan være forbundet med at unge dyr ser ut til å være utsatt for en høyere systemisk eksponering enn eldre juvenile rotter. Det kan også skyldes høyere sensitivitet overfor natriumoksybat hos de yngste rotteungene sammenlignet med eldre juvenile og voksne rotter og/eller en utvikling av toleranse. Redusert kroppsvekt og matinntak tilsvarende det som ble sett hos voksne ble også observert, sammen med ytterligere respiratoriske symptomer (dyp og langsom respirasjon). Natriumoksybat forårsaket ikke bivirkninger på vekst og utvikling ved eksponeringsnivåer opptil 2 til 4 ganger høyere enn forventet eksponering ved maksimal anbefalt dose hos pediatrike personer (200 mg/kg/dag hos pediatrike pasienter med kroppsvekt mindre enn 45 kg eller 9 gram/dag for pediatrike pasienter med kroppsvekt ≥ 45 kg).

Diskriminasjonsstudier av legemidler viser at GHB danner en unik diskriminativ stimulus som på visse områder er tilsvarende den til alkohol, morfin og visse GABA-mimetiske legemidler. Selvadministreringsstudier av rotter, mus og aper har gitt motstridende resultater, mens toleranse for GHB samt krystoleranse for alkohol og baklofen er blitt tydelig vist hos gnagere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann, renset
Malinsyre for pH-justering
Natriumhydroksid for pH-justering

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

5 år

Etter første åpning: 90 dager.

Etter fortynning i doseringsbeger skal tilberedningen brukes innen 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.
Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk

180 ml oppløsning i en brun, oval 240 ml PET-flaske som leveres med forsegling av plast/folie og med barnesikret lokk av HDPE/polypropylen med pappføring.

Hver kartong inneholder én flaske, en flaskeadapter som trykkes inn, en gradert måleenhet (polypropylensprøyte), to doseringsbegre i polypropylen og to barnesikre HDPE-skruløkk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/05/312/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 8. september 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal utarbeide et opplæringsprogram for Xyrem for å sikre at leger som planlegger å forskrive Xyrem er oppmerksom på doseringen for Xyrem og de viktige risikoene. De fem delene i dette omfattende programmet er:

- Sjekklister for helsepersonell (dvs. skjemaer for oppstart av behandling og oppfølgingsbesøk): for å minne leger på at de skal sjekke følgende:
 - a. kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler i preparatomtalen og spesielt fremheve at Xyrem kan forårsake CNS- og respirasjonsdepresjon, at alkohol kan forsterke CNS-depresjon og at Xyrem har et misbrukspotensial
 - b. pediatriske pasienter: høyde, vekt, læring, sosial og psykisk atferd
- Ofte stilte spørsmål (FAQ) for pasienter (som skal gis til pasienten): for å gi pasienten svar på spørsmål de måtte ha om bruk av Xyrem.

- Bruksanvisning for pasienter for administrering av natriumoksybat (som skal gis til pasienten): for å gi pasienten informasjon om hvordan Xyrem skal brukes.
- Xyrem veiledning for pediatriske pasienter og deres omsorgspersoner for å gi informasjon om sikker bruk og håndtering av natriumoksybat.
- Pasientkort (som skal gis til pasienten): for å minne pasienten, omsorgspersoner og leger på viktig sikkerhetsinformasjon i forbindelse med bruk av Xyrem.

Innehaver av markedsføringstillatelsen har opprettet et kontrollert distribusjonsprogram som forsterker eksisterende kontroller for Xyrem slik at målgruppen av narkolepsipasienter kan nå samtidig som risikoen for at Xyrem spres til dem som prøver å misbruke preparatet minimeres.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

Kartong og flaske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xyrem 500 mg/ml mikstur, oppløsning
natriumoksybat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 500 mg natriumoksybat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Høyt natriuminnhold – se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

En flaske med 180 ml mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Legemidlet skal brukes innen 90 dager etter anbrudd.
Etter fortynning i doseringsbeger skal tilberedningen brukes innen 24 timer.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/312/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xyrem 500 mg/ml (gjelder kun for kartong)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xyrem 500 mg/ml mikstur, oppløsning natriumoksybat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xyrem er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xyrem
3. Hvordan du bruker Xyrem
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xyrem
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xyrem er og hva det brukes mot

Xyrem inneholder virkestoffet natriumoksybat. Xyrem virker ved å sikre nattesøvnen, selv om den nøyaktige virkningsmekanismen er ukjent.

Xyrem brukes for å behandle narkolepsi med katapleksi hos voksne, ungdom og barn fra og med 7 år.

Narkolepsi er en søvnlidelse som kan omfatte søvnanfall i den våkne delen av dagen og katapleksi, søvnparalyse og hallusinasjoner og dårlig søvn. Katapleksi er en plutselig muskelsvekkelse eller lammelse uten tap av bevissthet, som en reaksjon på en plutselig følelsesmessig reaksjon som f.eks. sinne, frykt, glede, latter eller overraskelse.

2. Hva du må vite før du bruker Xyrem

Bruk ikke Xyrem

- dersom du er allergisk overfor natriumoksybat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- hvis du har suksin-semialdehyd-dehydrogenasemangel (en sjelden stoffskiftesykdom),
- hvis du lider av alvorlig depresjon,
- hvis du behandles med opioider eller barbiturater.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Xyrem. Vær spesielt forsiktig med å bruke Xyrem:

- hvis du har problemer med å puste eller problemer med lungene (og spesielt hvis du er overvektig), fordi Xyrem kan forårsake pusteproblemer,
- hvis du har eller tidligere har hatt depressiv sykdom, selvmordstanker, angst, psykose (en psykisk lidelse som kan innebære hallusinasjoner, usammenhengende tale eller uorganisert og opphisset atferd) eller bipolar lidelse,
- hvis du har hjertesvikt, hypertensjon (høyt blodtrykk), problemer med lever eller nyrer, da det kan være nødvendig å justere dosen din,
- hvis du tidligere har misbrukt legemidler eller narkotika,
- hvis du lider av epilepsi, fordi bruk av Xyrem ikke anbefales ved denne tilstanden,
- hvis du har porfyri (en uvanlig stoffskiftesykdom).

Hvis noe av dette gjelder for deg, skal du informere legen din før du tar Xyrem.

Hvis du opplever sengevæting og inkontinens (både urin og avføring), forvirring, hallusinasjoner, episoder med søvngjengeri og unormal tankegang mens du tar Xyrem, bør du med én gang informere legen din. Disse effektene er uvanlige og hvis de forekommer, er de vanligvis milde til moderate.

Hvis du er eldre vil legen din følge tilstanden din nøye for å kontrollere om Xyrem har de ønskede effektene.

Xyrem har et velkjent misbrukspotensial. Tilfeller av avhengighet har forekommet etter ulovlig bruk av natriumoksybat.

Før du begynner å bruke og mens du bruker Xyrem, vil legen spørre deg om du noen gang har misbrukt legemidler.

Barn og ungdom

Xyrem kan tas av ungdom og barn fra og med 7 år som veier over 15 kg.

Xyrem skal ikke tas av barn som er under 7 år eller som veier under 15 kg.

Hvis du er et barn eller en ungdom, vil legen din følge med på kroppsvekten din regelmessig.

Mens legen justerer dosen (noe som kan ta flere uker) bør foreldre/omsorgspersoner nøye overvåke barnets pust i løpet av de første 2 timene etter inntak av natriumoksybat. Dette for å vurdere om barnet puster unormalt, for eksempel pustestans i korte perioder mens det sover, støyende pust eller blålig farge på leppene og i ansiktet. Hvis unormal pusting observeres, bør medisinsk hjelp søkes og legen informeres så snart som mulig. Hvis unormal pust observeres etter den første dosen, bør den andre dosen ikke gis. Hvis det ikke oppdages noe unormalt, kan den andre dosen gis. Den andre dosen bør ikke gis tidligere enn 2,5 timer eller senere enn 4 timer etter den første dosen.

Hvis du er eller har vært nedstemt, spesielt hvis du føler deg svært trist eller har mistet livslysten, er det viktig at du forteller dette til legen eller omsorgspersonen din.

Andre legemidler og Xyrem

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at Xyrem ikke tas sammen med sovemedisin og legemidler som demper aktiviteten i sentralnervesystemet (sentralnervesystemet er den delen av kroppen som har sammenheng med hjernen og ryggmargen).

Du bør også si fra til legen eller apoteket dersom du tar noen av følgende typer legemidler:

- legemidler som øker aktiviteten i sentralnervesystemet
- antidepressiver
- legemidler som omsettes på samme måte i kroppen (f.eks. valproat, fenytoin eller etosuksimid, som brukes til behandling av anfall)
- topiramat (brukes til behandling av epilepsi)

Dersom du tar valproat kan dette føre til påvirkning av effekten av Xyrem, og den daglige dosen av Xyrem må justeres (se avsnitt 3).

Inntak av Xyrem sammen med alkohol

Du skal ikke drikke alkohol mens du tar Xyrem, fordi effektene kan forsterkes.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Svært få kvinner har brukt Xyrem en eller annen gang under graviditet, og noen få av disse opplevde spontanaborter. Risikoen ved bruk av Xyrem under graviditet er ikke kjent, og det anbefales derfor ikke at gravide kvinner eller kvinner som prøver å bli gravide bruker Xyrem.

Det er kjent at Xyrem går over i morsmelk, og pasienter som tar Xyrem bør derfor ikke amme. Endringer i søvnmonster er sett hos spedbarn som ammes av mødre som bruker Xyrem.

Kjøring og bruk av maskiner

Xyrem vil påvirke deg hvis du kjører eller bruker verktøy eller maskiner. Du skal ikke kjøre bil, bruke tungt maskineri eller utføre oppgaver som er farlige eller krever mental årvåkenhet, i minst seks timer etter at du har tatt Xyrem. Når du begynner å ta Xyrem for første gang og til du vet om legemidlet gjør deg søvnnig neste dag, må du være ekstremt forsiktig når du kjører bil, bruker tungt maskineri eller gjør noe annet som kan være farlig eller krever mental årvåkenhet.

Leger, foreldre eller omsorgspersoner bør vurdere om tiden før barn og ungdom skal utføre aktiviteter som krever mental årvåkenhet, motorisk koordinasjon eller som medfører fysisk risiko kanskje må være lengre enn 6 timer, avhengig av individuell sensitivitet.

Xyrem inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 182,24 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert gram. Dette tilsvarer 9,11 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Snakk med legen din eller apoteket hvis du trenger 2 g natriumoksybat (Xyrem) eller mer daglig over en lengre periode, spesielt om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

3. Hvordan du bruker Xyrem

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Det er viktig at du kun bruker sprøyten som følger med i esken når du klargjør doser med Xyrem. Xyrem-sprøyten har to forskjellige måleskalaer, den ene skalaen kan være mer nyttig for deg enn den andre, avhengig av hvilken dose legen din har forskrevet. Ved å se på begge skalaene, ser du hvilken av dem som angir det nøyaktige merket som skal brukes for din dose.

Voksne – for de som tar Xyrem uten valproat

- Den anbefalte startdosen for voksne er 4,5 g hver dag fordelt på to separate doser på 2,25 g.
- Legen din kan øke dosen gradvis opp til maksimalt 9 g hver dag fordelt på to separate doser på 4,5 g.
- Xyrem inntas ved svelging to ganger hver kveld:
 - Den første dosen tar du når du går til sengs og den andre dosen 2,5 til 4 timer senere. Det kan være at du må bruke en vekkeklokke for å forsikre deg om at du våkner for å ta den andre dosen.
 - Mat reduserer mengden Xyrem som tas opp av kroppen din. Det er derfor best å ta Xyrem ved bestemte tider 2 til 3 timer etter et måltid.
 - Gjør i stand begge dosene før du legger deg.
 - Dosene skal brukes innen 24 timer etter at de er klargjort.

Ungdom og barn fra og med 7 år som veier 15 kg eller mer – for de som tar Xyrem uten valproat

For barn fra og med 7 år som veier 15 kg eller mer, vil en lege regne ut riktig dose basert på kroppsvekten.

Legen vil beregne den riktige dosen for deg. Ikke ta en høyere dose enn legen har forskrevet til deg.

Voksne – for de som tar Xyrem sammen med valproat

Dersom du tar valproat sammen med Xyrem, vil dosen av Xyrem bli tilpasset av legen.

- Den anbefalte startdosen av Xyrem for voksne når det brukes sammen med valproat er 3,6 g hver dag, fordelt på to separate doser på 1,8 g.
- Ta den første dosen når du går til sengs og den andre dosen 2,5 til 4 timer senere.

Ungdom og barn fra og med 7 år som veier 15 kg eller mer – for de som tar Xyrem sammen med Valproat

Hvis du tar valproat sammen med Xyrem vil dosen av Xyrem bli tilpasset av legen din.

Nyre- eller leverproblemer

- Dersom du har nyreproblemer bør du vurdere kostholdsanbefalinger for å redusere inntaket av natrium (salt).
- Dersom du har leverproblemer bør startdosen halveres. Legen kan øke dosen gradvis.

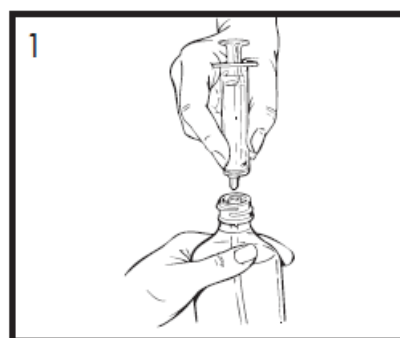
Bruksanvisning for fortynning av Xyrem

Følgende bruksanvisning beskriver hvordan du skal tilberede Xyrem. Les bruksanvisningen nøye og følg den trinn for trinn. Ikke la barn tilberede Xyrem.

Esken inneholder 1 flaske med legemiddel, en målesprøyte (med to forskjellige måleskalaer) og to doseringsbegre med barnesikret lokk som hjelpemidler.

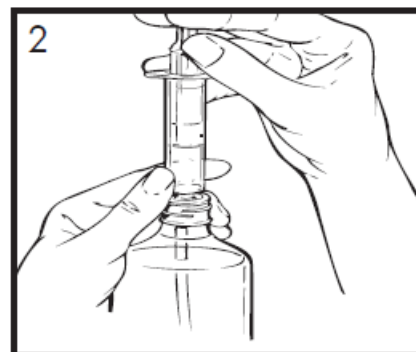
Trinn 1

- Fjern flaskelokket ved å trykke ned mens du skrur lokket mot klokken (mot venstre).
- Etter å ha fjernet lokket settes flasken på en bordplate.
- Det er en plastbelagt folieforsegling på toppen av flasken som må fjernes før du bruker flasken første gang.
- Mens du holder flasken rett setter du inn mellomstykket i flaskehalsen. Dette behøver du bare å gjøre første gang flasken åpnes. Mellomstykket kan bli stående i flasken for senere bruk.



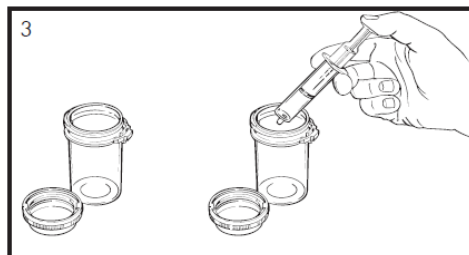
Trinn 2

- Deretter settes spissen av målesprøyten inn i åpningen på flasken og trykkes hardt ned.
- Mens du holder flasken og sprøyten med én hånd, trekker du opp den forskrevne dosen med den andre hånden ved å trekke i stemplet. MERK: Legemidlet vil ikke trekkes inn i sprøyten uten at du holder flasken rett.



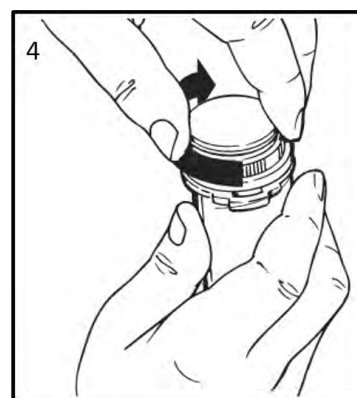
Trinn 3

- Fjern sprøyten fra flaskeåpningen.
- Tøm legemidlet fra sprøyten over i et av doseringsbegrene ved å trykke ned stemplet. Gjenta dette trinnet for det andre doseringsbegeret.
- Tilsett deretter 60 ml vann i hvert doseringsbeger (60 ml er omtrent 4 spiseskjeer).



Trinn 4

- Sett lokkene på doseringsbegrene og skru hvert lokk med klokken (til høyre) inntil det klikker og låser dem i en barnesikret posisjon. (Merk: Ettersom lokket på doseringsbegeret kan skrus begge veier, er det først når du hører klikkelyden at du kan være sikker på at lokket er lukket og barnesikringen er på.)
- Skyll sprøyten med vann.



- Like før du legger deg:
 - Voksne pasienter bør plassere den andre dosen i nærheten av sengen.
 - Forelderen eller omsorgspersonen for ungdom og barn fra og med 7 år bør ikke la den andre dosen oppbevares ved barnets seng eller innen rekkevidde til barnet.
 - Det kan være nødvendig å bruke en vekkeklokke slik at du våkner og kan ta den andre dosen, ikke tidligere enn 2,5 timer og ikke senere enn 4 timer etter den første dosen.

Deretter:

- Fjern lokket fra det første doseringsbegeret ved å trykke ned det barnesikrede lokket og skru lokket mot klokken (mot venstre).
- Drikk hele innholdet mens du sitter i sengen, sett på lokket igjen og legg deg ned med én gang. For barn som sover mer enn 8 timer og mindre enn 12 timer kan den første dosen gis etter at barnet har sovet mellom 1 og 2 timer.
- Når du våkner eller når du vekker barnet 2,5 til 4 timer senere, fjerner du lokket fra det andre doseringsbegeret. Mens du sitter i sengen drikker du hele den andre dosen rett før du legger deg ned for å fortsette å sove. Sett lokket tilbake på det andre doseringsbegeret.

Hvis du mener at virkningen av Xyrem er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Dersom du tar for mye av Xyrem

Symptomer på overdose med Xyrem kan være uro, forvirring, svekket bevegelse, svekket pustefunksjon, tåkesyn, kraftig svetting, hodepine, oppkast, nedsatt bevissthet som kan føre til koma og anfall, overdreven tørste, muskelkramper og svakhet. Hvis du tar mer Xyrem enn forskrevet eller tar det ved et uhell skal du umiddelbart søke medisinsk hjelp. Ta med deg den merkede flasken med legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Xyrem

Hvis du glemmer å ta den første dosen skal du ta den så snart du husker det og deretter fortsette som før. Hvis du glemmer den andre dosen skal du utlate den dosen og ikke ta Xyrem igjen før neste kveld. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis du er usikker på om du tok Xyrem

Hvis du er i tvil om en dose er tatt, skal dosen ikke tas på nytt igjen, for å redusere risikoen for overdosering.

Dersom du avbryter behandling med Xyrem

Du bør fortsette å ta Xyrem så lenge legen din har bestemt. Du kan oppleve at katapleksianfallene kommer tilbake igjen hvis behandlingen stoppes, og du kan oppleve søvnløshet, hodepine, angst, svimmelhet, søvnproblemer, søvnighet, hallusinasjoner og unormal tankegang.

Hvis du slutter å ta Xyrem i mer enn 14 dager etter hverandre, bør du rådføre deg med legen. Når du starter opp behandlingen med Xyrem igjen, må du nemlig starte med lavere dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse er vanligvis milde til moderate.

Voksne – de vanligste bivirkningene som er observert i kliniske studier (forekommer hos 10 % til 20 % av pasientene):

- svimmelhet
- kvalme
- hodepine

Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, **må du umiddelbart snakke med legen.**

Barn og ungdom – de vanligste bivirkningene som er observert i en klinisk studie:

- sengevæting (18,3 %)
- kvalme (12,5 %)
- oppkast (8,7 %)
- redusert vekt (8,7 %)
- nedsatt matlyst (6,7 %)
- hodepine (5,8 %)
- svimmelhet (5,8 %)
- selvmordstanker (1 %)
- føle seg mentalt syk (manglende virkelighetsoppfatning) (1 %)

Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, **må du umiddelbart snakke med legen.**

Bivirkningene hos voksne og barn er de samme. Hvis du opplever noen av bivirkningene oppført nedenfor, må du umiddelbart snakke med legen:

Svært vanlige (oppstår hos flere enn 1 av 10 personer):

- kvalme
- svimmelhet
- hodepine

Vanlige (oppstår hos opptil 1 av 10 personer):

- søvnproblemer inkludert søvnløshet, unormale drømmer, søvnlammelse, søvnighet, mareritt, søvnngiengeri, sengevæting, uttalt søvnighet på dagtid, problemer med å sovne midt på natten
- følelse av å være beruset, skjelvinger, forvirring/desorientering, tåkesyn, balanseforstyrrelser, fall, følelse av at omgivelsene går rundt, spinner (vertigo)
- hjertebank, økt blodtrykk, kortpustethet
- oppkast, magesmerter, diaré
- anoreksi, nedsatt matlyst, redusert vekt

- svakhet, tretthet, redusert bevissthetsnivå
- svetting
- depresjon
- muskelkramper, hevelse
- leddsmerter, ryggsmarter
- oppmerksomhetsforstyrrelser, nedsatt følsomhet spesielt i forbindelse med berøring, unormal berøringssans, unormal smak
- angst, nervøsitet
- urininkontinens
- snorking, tett nese
- utslett
- bihulebetennelse
- betennelse i nese og hals

Mindre vanlige (oppstår hos opptil 1 av 100 personer):

- psykose (en psykisk lidelse som kan omfatte hallusinasjoner, usammenhengende tale eller uorganisert og opphisset atferd)
- paranoia, unormale tanker, hallusinasjoner, opphisselse, selvmordsforsøk
- problemer med å sovne, rastløse ben
- glemsomhet
- myoklonus (ufrivillige muskelsammentrekninger)
- ufrivillig tømning av tarmen
- overfølsomhet

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke bestemmes ut fra informasjonen som finnes):

- kramper
- redusert pustedybde eller -frekvens, korte pustestopp under søvn
- elveblest
- selvmordstanker, vrangforestillinger, tanker om å begå voldelige handlinger (inkludert å skade andre)
- irritabilitet, aggresjon
- opprømtet (eufori)
- panikkanfall
- mani/bipolar lidelse
- munntørrehet, dehydrering
- hevelse i ansiktet (angioødem)
- bruksisme (skjæring av tenner og sammenbiting av tenner)
- pollakisuri (hyppig vannlating)/hurtig innsettende trang til vannlatning
- tinnitus (lyd i ørene slik som ringing eller summing)
- søvnrelaterte spiseforstyrrelser
- økt matlyst
- tap av bevissthet
- bevegelsesforstyrrelser (f.eks. unormale, ukontrollerte bevegelser i armer og bein)
- fluss
- økt seksualdrift
- nokturni (hyppig urinering om natten)
- kvelningsfølelse

Hvis du opplever noen av bivirkningene listet ovenfor, **må du umiddelbart snakke med legen.**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xyrem

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppløsningen skal brukes innen 24 timer etter fortynning i doseringsbegrene.

Når du har åpnet en flaske Xyrem, må alt innholdet som du ikke har brukt i løpet av 90 dager, kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xyrem

- Virkestoff er natriumoksybat. Hver ml inneholder 500 mg natriumoksybat.
- Andre innholdsstoffer er renset vann, malinsyre og natriumhydroksid.

Hvordan Xyrem ser ut og innholdet i pakningen

Xyrem leveres i en 240 ml brun plastflaske med barnesikret lokk, som inneholder 180 ml mikstur (oppløsning). Flasken leveres med en plastbelagt folieforsegling på toppen, under lokket. Hver pakning inneholder én flaske, en flaske-adapter, en målesprøyte av plast og to doseringsbegre med barnesikre lokk.

Xyrem er en klar til lett ugjennomsiktig oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Du skal ha mottatt en Xyrem Informasjonspakke fra legen din. Denne inneholder et hefte om hvordan du skal ta legemidlet, et informasjonsark med svar på vanlige spørsmål og et pasientkort.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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)

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
Tlf: +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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.