

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xyrem 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter der Lösung enthält 500 mg 4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Die Lösung zum Einnehmen ist klar bis leicht opaleszierend.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten, Jugendlichen und Kindern ab 7 Jahren

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung muss unter Anleitung eines Arztes, der Erfahrungen in der Behandlung von Narkolepsie hat, begonnen und durchgeführt werden. Ärzte müssen sich strikt an die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen halten.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4,5 g Natriumoxybat/Tag, verteilt auf zwei gleiche Dosen von 2,25 g/Dosis. Die Dosis kann bis zum Eintritt der Wirkung unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit bis auf maximal 9 g/Tag, verteilt auf zwei gleich große Dosen von 4,5 g/Dosis, erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4). Dabei sollte die Dosisanpassung (auf- oder abwärts) in Dosierungsschritten von 1,5 g/Tag (d. h. 0,75 g/Dosis) erfolgen. Zwischen den Dosissteigerungen wird ein Abstand von mindestens ein bis zwei Wochen empfohlen. Aufgrund möglicher schwerer Symptome bei Dosen von 18 g/Tag und darüber darf die Dosis von 9 g/Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Einzel Dosen in Höhe von 4,5 g dürfen erst verabreicht werden, nachdem der Patient/die Patientin zuvor allmählich auf diese Dosishöhe eingestellt wurde.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Natriumoxybat und Valproat (siehe Abschnitt 4.5) wird eine Reduzierung der Natriumoxybat-Dosis um 20 % empfohlen. Die empfohlene Anfangsdosis von Natriumoxybat beträgt bei gleichzeitiger Einnahme von Valproat 3,6 g oral pro Tag. Die Anfangsdosis wird in zwei gleichen Dosen von etwa 1,8 g eingenommen. Wenn die gleichzeitige Einnahme gerechtfertigt ist, dann sollte das Ansprechen des Patienten/der Patientin und die Verträglichkeit überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Unterbrechung der Behandlung mit Xyrem

Die Auswirkungen einer Unterbrechung der Behandlung mit Natriumoxybat wurden nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Unterbricht der Patient/die Patientin die Einnahme des Arzneimittels länger als 14 aufeinanderfolgende Tage, so muss er/sie wieder beginnend mit der niedrigsten Dosis eingestellt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Ältere Patienten müssen genau auf eingeschränkte motorische und/oder kognitive Funktionen überwacht werden, wenn sie Natriumoxybat einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anfangsdosis muss bei allen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion halbiert und die Reaktion auf Dosissteigerungen genau überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Alle Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten Empfehlungen zur Reduktion der Natriumaufnahme in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Jugendliche und Kinder ab 7 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg:

Xyrem wird oral zweimal pro Nacht verabreicht. Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 Empfohlene Dosisinitiation und Dosistitration für Natriumoxybat für pädiatrische Patienten

Gewicht des Patienten	Anfängliche tägliche Gesamtdosis (Einnahme in 2 Teildosen)*	Dosistitrationsschema (bis zur klinischen Wirkung)	Empfohlene maximale tägliche Gesamtdosis
15 kg - < 20 kg	≤ 1 g/Tag	≤ 0,5 g/Tag/Woche	0,2 g/kg/Tag
20 kg - < 30 kg	≤ 2 g/Tag	≤ 1 g/Tag/Woche	
30 kg - < 45 kg	≤ 3 g/Tag	≤ 1 g/Tag/Woche	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/Tag	≤ 1,5 g/Tag/Woche	9 g/Tag

*Beim Zubettgehen und 2,5 bis 4 Stunden später. Für Kinder, die länger als 8 Stunden pro Nacht schlafen, kann Natriumoxybat nach dem Zubettgehen, während das Kind im Bett liegt, in zwei gleichmäßig aufgeteilten Dosen in einem Abstand von 2,5 bis 4 Stunden verabreicht werden.

Die Dosistitration bis zur klinischen Wirkung sollte schrittweise auf der Grundlage der Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Zwischen den Dosiserhöhungen wird ein Intervall von mindestens ein bis zwei Wochen empfohlen. Die Dosierungsempfehlungen für Natriumoxybat (Anfangsdosis, Dosistitrationsschema und maximale Dosis) für pädiatrische Patienten basieren auf dem Körpergewicht. Daher sollte das Körpergewicht der Patienten in regelmäßigen Abständen überprüft werden, insbesondere während der Titrationsphase, um sicherzustellen, dass die angemessene Dosis Natriumoxybat verabreicht wird.

Die empfohlene maximale tägliche Gesamtdosis ist 0,2 g/kg/Tag bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg. Für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr beträgt die maximale tägliche Gesamtdosis 9 g/Tag.

Wenn Natriumoxybat und Valproat gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5), wird eine Verringerung der Natriumoxybat-Dosis von 20 % empfohlen, z. B. 4,8 g/Tag anstelle von 6 g/Tag.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natriumoxybat bei Kindern im Alter von unter 7 Jahren ist nicht erwiesen und daher wird Natriumoxybat nicht zur Anwendung bei unter 7-Jährigen empfohlen. Kinder mit einem Körpergewicht von unter 15 kg dürfen kein Natriumoxybat erhalten.

Art der Anwendung

Xyrem sollte beim Zubettgehen und dann 2,5 bis 4 Stunden später nochmals eingenommen werden. Es wird empfohlen, beide Xyrem-Dosen gleichzeitig vor dem Zubettgehen vorzubereiten.

In der Xyrem-Packung befinden sich eine Dosierspritze mit Messeinteilung und zwei 90 ml-Messbecher mit kindergesicherten Verschlusskappen. Jede abgemessene Xyrem-Dosis muss vor Einnahme in den Messbecher gegeben und mit 60 ml Wasser verdünnt werden.

Die Bioverfügbarkeit von Natriumoxybat wird durch Nahrung signifikant reduziert. Deshalb sollten sowohl erwachsene als auch pädiatrische Patienten ihre Mahlzeiten mindestens einige (zwei bis drei) Stunden vor Einnahme der ersten Xyrem-Dosis, die direkt vor dem Zubettgehen eingenommen werden muss, zu sich nehmen. Erwachsene und pädiatrische Patienten sollten immer denselben zeitlichen Abstand zwischen der Dosisaufnahme und den Mahlzeiten einhalten. Nach Herstellung der Verdünnung sollten die Dosen innerhalb der nächsten 24 Stunden eingenommen oder anderenfalls verworfen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Depression.

Patienten mit Succinatsemialdehyddehydrogenase-Mangel.

Patienten, die mit Opioiden oder Barbituraten behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Xyrem kann eine Atemdepression verursachen.

Atemdepression und Dämpfung des zentralen Nervensystems

Natriumoxybat kann eine Atemdepression verursachen. Patienten sollten vor einer Behandlung auf das Vorliegen von Schlafapnoe untersucht werden. Wenn eine Behandlung erwogen wird, ist Vorsicht geboten. Bei einem nüchternen, gesunden Probanden wurden nach einer einzigen Einnahme von 4,5 g (das Doppelte der empfohlenen Anfangsdosis) Apnoe und Atemdepression beobachtet. Während der Überwachung nach Marktzulassung wurde beobachtet, dass die Anwendung von Natriumoxybat die Patienten für ein im Schlaf auftretendes Erstickungsgefühl prädisponieren kann. Die Patienten müssen hinsichtlich Anzeichen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder einer Atemdepression befragt werden. Besonders vorsichtig müssen Patienten mit zu Grunde liegenden Atemwegserkrankungen beobachtet werden. Patienten sollten während der Behandlung auf Anzeichen einer Atemdepression hin überwacht werden. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Schlafapnoe sollten Patienten mit einem BMI ≥ 40 kg/m² bei Einnahme von Natriumoxybat engmaschig überwacht werden.

Annähernd 80 % der Patienten, die Natriumoxybat während klinischer Studien erhielten, nahmen gleichzeitig ZNS-Stimulanzen ein. Es ist nicht bekannt, ob dies die Atmung während der Nacht beeinflusste. Bevor die Natriumoxybatdosis erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2), sollte der verordnende Arzt berücksichtigen, dass Schlafapnoe bei bis zu 50 % der Patienten mit Narkolepsie vorkommt.

- *Benzodiazepine*
Eine gleichzeitige Einnahme von Natriumoxybat zusammen mit Benzodiazepinen sollte vermieden werden, da Benzodiazepine das Risiko einer Atemdepression weiter verstärken können.
- *Alkohol und ZNS-dämpfende Substanzen*
Wenn Natriumoxybat in Verbindung mit Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln eingenommen wird, kann die dämpfende Wirkung, die Natriumoxybat auf das Zentralnervensystem hat, verstärkt werden und ebenfalls das Risiko einer Atemdepression steigen. Daher müssen die Patienten davor gewarnt werden, Alkohol in Verbindung mit Natriumoxybat zu sich zu nehmen.
- *Gamma-hydroxybutyrat(GHB)-Dehydrogenase-Inhibitoren*
Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproat oder anderen GHB-Dehydrogenase-Inhibitoren behandelt werden, da pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Natriumoxybat zusammen mit Valproat beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Einnahme gerechtfertigt ist, dann ist eine Anpassung der Dosierung in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2). Zusätzlich sollte das Ansprechen des Patienten/der Patientin und die Verträglichkeit sorgfältig überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.
- *Topiramat*
Nach Einnahme von Natriumoxybat zusammen mit Topiramat wurden Fälle von Koma und erhöhten GHB-Konzentrationen im Plasma klinisch beobachtet. Deshalb sollten Patienten vor der gemeinsamen Einnahme von Topiramat mit Natriumoxybat gewarnt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Missbrauchspotential und Abhängigkeit

Natriumoxybat, das Natriumsalz der Gammahydroxybuttersäure (GHB), ist ein Wirkstoff, der dämpfend auf das ZNS wirkt und ein bekanntes Missbrauchspotential hat. Ärzte müssen vor der Behandlung die Patienten hinsichtlich Drogenmissbrauchs in der Vorgeschichte oder der Anfälligkeit für Drogenmissbrauch beurteilen. Patienten sollten routinemäßig überwacht werden und im Falle eines Missbrauchsverdachts sollte die Behandlung mit Natriumoxybat abgebrochen werden.

Es wurde über Fälle von Abhängigkeit nach illegaler Anwendung von häufig wiederholten GHB-Dosen (18 bis 250 g/Tag) berichtet, die über dem therapeutischen Dosisbereich lagen. Obwohl keine eindeutigen Hinweise für das Auftreten einer Abhängigkeit bei Patienten vorliegen, die Natriumoxybat in therapeutischen Dosen einnehmen, kann diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden.

Patienten mit Porphyrie

Natriumoxybat gilt als nicht sicher bei Porphyrie-Patienten, da bei Tieren bzw. *In-vitro*-Systemen gezeigt wurde, dass es Porphyrien auslösen kann.

Neuropsychiatrische Ereignisse

Während der Behandlung mit Natriumoxybat kann bei den Patienten Verwirrtheit auftreten. In einem solchen Fall sollte der Zustand der Patienten umfassend untersucht und geeignete Maßnahmen sollten je nach individuellem Fall in Betracht gezogen werden. Weitere neuropsychiatrische Ereignisse sind Angst, Psychose, Paranoia, Halluzinationen und Erregung. Das Auftreten von Denkstörungen einschließlich Gedanken an das Verüben von Gewalttaten (einschließlich anderen zu schaden) und/oder Verhaltensanomalien bei mit Natriumoxybat behandelten Patienten erfordert eine sofortige und sorgfältige Untersuchung.

Das Auftreten von Depression bei mit Natriumoxybat behandelten Patienten erfordert eine sorgfältige und sofortige Untersuchung. Patienten mit affektiven Störungen (einschließlich depressiven Erkrankungen, Angstzuständen und bipolaren Störungen), Suizidversuchen und Psychosen in der Vorgeschichte müssen besonders sorgfältig im Hinblick auf Depressionssymptome und/oder suizidale

Gedanken überwacht werden, solange sie Natriumoxybat einnehmen. Die Anwendung von Natriumoxybat ist bei schwerer Depression kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn bei einem Patienten während der Natriumoxybat-Therapie Harn- oder Stuhlinkontinenz auftritt, sollte der verordnende Arzt weitere Untersuchungen vornehmen, um zu Grunde liegende andere Erkrankungsursachen auszuschließen.

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit Natriumoxybat behandelt wurden, sind Fälle von Schlafwandeln berichtet worden. Es ist nicht klar, ob einige oder alle diese Episoden einem echten Somnambulismus (einer während des Nicht-REM-Schlafs auftretenden Parasomnie) oder einer anderen spezifischen Erkrankung entsprechen. Bei Patienten mit Schlafwandeln sollte an das Risiko einer Verletzung gedacht werden. Episoden von Schlafwandeln müssen daher vollständig untersucht und geeignete Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche:

Überwachung während der Titrationsphase

Die Verträglichkeit des Patienten, insbesondere hinsichtlich potentieller Anzeichen einer ZNS- oder Atemdepression, sollte bei jeder Dosiserhöhung während der Titrationsphase sorgfältig überwacht werden. Die sorgfältige Überwachung sollte die Beobachtung der Atmung des Kindes durch die Eltern/Betreuer nach der Einnahme von Natriumoxybat einschließen, um zu beurteilen, ob während der ersten zwei Stunden jegliche Anomalien bei der Atmung auftreten, wie zum Beispiel schweres Atmen, Schlafapnoe, Zyanose der Lippen/des Gesichts. Falls Anomalien bei der Atmung beobachtet werden, sollte medizinische Unterstützung in Anspruch genommen werden. Falls nach der ersten Dosis jegliche Anomalien festgestellt werden, sollte die zweite Dosis nicht verabreicht werden. Falls keine Anomalien festgestellt werden, kann die zweite Dosis verabreicht werden. Die zweite Dosis sollte nicht früher als 2,5 Stunden und nicht später als 4 Stunden nach der ersten Dosis verabreicht werden. In einzelnen Fällen, z. B. wenn ungewiss ist, ob die Eltern/Betreuer in der Lage sind eine sorgfältige Überwachung wie beschrieben zu gewährleisten, wird Natriumoxybat nicht empfohlen, es sei denn, eine medizinische Überwachung der Behandlung kann organisiert werden.

Wenn Zweifel bezüglich der Gabe einer Dosis bestehen, sollte keine weitere Dosis verabreicht werden, um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren.

Gewichtsverlust

Bei Patienten, die mit Natriumoxybat behandelt werden, tritt häufig eine Gewichtsabnahme ein (siehe Abschnitt 4.8). Bei pädiatrischen Patienten ist es wichtig, dass ihr Körpergewicht insbesondere während der Dosistitrationsphase in regelmäßigen Abständen überprüft wird, um sicherzustellen, dass die angemessene Dosis Natriumoxybat verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Neuropsychiatrische Ereignisse

Für Kinder und Jugendliche ist zusätzliche Sorgfalt zur Beurteilung potenzieller suizidaler oder depressiver Zustände vor Beginn der Behandlung mit Natriumoxybat (siehe Abschnitt 4.8) sowie zur Überwachung behandlungsbedingter Ereignisse geboten.

Alkohol und ZNS-Depressiva

Angesichts des Risikos von Alkoholkonsum unter Jugendlichen wird darauf hingewiesen, dass Alkohol die depressive Wirkung von Natriumoxybat auf das ZNS und die Atmung bei Kindern – Jugendlichen, die Natriumoxybat einnehmen, weiter verstärken kann (siehe Abschnitt 4.5).

Natriumaufnahme

Dieses Arzneimittel enthält 182,24 mg Natrium pro Dosis von 1 g Natriumoxybat, entsprechend 9,11 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 82 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Xyrem ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

Eine Empfehlung zur Reduktion der Natriumaufnahme sollte sorgfältig bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz, Hypertonie oder eingeschränkter Nierenfunktion beachtet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

Ältere Patienten

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Natriumoxybat bei älteren Patienten vor. Daher müssen ältere Patienten genau auf eingeschränkte motorische Funktionen und/oder kognitive Funktionen überwacht werden, wenn sie Natriumoxybat einnehmen.

Patienten mit Epilepsie

Bei Patienten, die mit Natriumoxybat behandelt wurden, wurden Anfälle beobachtet. Da Sicherheit und Wirksamkeit von Natriumoxybat bei Patienten mit Epilepsie nicht belegt sind, wird eine Anwendung nicht empfohlen.

Rebound-Effekte und Entzugssymptome

Die Wirkung eines Abbruchs der Natriumoxybat-Behandlung wurde nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Bei einigen Patienten kann mit Beendigung der Natriumoxybat-Behandlung die Kataplexie in höherer Frequenz zurückkehren, was aber auch auf die normale Variabilität dieser Erkrankung zurückgeführt werden kann. Obwohl die Erfahrungen aus klinischen Studien mit Natriumoxybat in therapeutischen Dosen bei Narkolepsie-/Kataplexie-Patienten keine eindeutigen Hinweise auf Entzugssyndrome erbrachten, wurden in seltenen Fällen Ereignisse wie Insomnie, Kopfschmerzen, Angstzustände, Schwindel, Schlafstörungen, Somnolenz, Halluzinationen und psychotische Störungen nach GHB-Abbruch beobachtet.

Schulungsmaterialien

Zur Unterstützung der Verschreibenden und der Patienten/Betreuer in Bezug auf sicherheitsrelevante Informationen zu Xyrem werden Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt. Die Materialien werden insbesondere darauf hinweisen, dass bei pädiatrischen Patienten eine initiale Beurteilung des Patienten im Hinblick auf das Wachstum und die Lernfähigkeit durchgeführt werden sollte, und dass zusätzlich zu jeden Nebenwirkungen jegliche Veränderungen des Verhaltens (soziale und auf das Lernen bezogene Veränderungen) dem Arzt des Kindes gemeldet werden sollten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Natriumoxybat in Verbindung mit Alkohol kann zu einer Potenzierung der dämpfenden Wirkung von Natriumoxybat auf das Zentralnervensystem führen. Die Patienten müssen vor dem Genuss jeglicher alkoholischer Getränke zusammen mit Natriumoxybat gewarnt werden.

Natriumoxybat darf nicht in Verbindung mit sedierenden Hypnotika oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln eingenommen werden.

Sedative Hypnotika

Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen mit Natriumoxybat (Einzeldosis von 2,25 g) und Lorazepam (Einzeldosis von 2 mg) und Zolpidemtartrat (Einzeldosis von 5 mg) haben keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen gezeigt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Natriumoxybat (2,25 g) und Lorazepam (2 mg) wurde erhöhte Schläfrigkeit beobachtet. Die pharmakodynamische Interaktion mit Zolpidem wurde nicht bewertet. Bei höheren Dosen von Natriumoxybat, bis zu 9 g/Tag, können in Kombination mit höheren Dosen eines Hypnotikums (innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches) pharmakodynamische Interaktionen, verbunden mit Symptomen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems und/oder Atemdepression, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tramadol

Eine Interaktionsstudie bei gesunden Erwachsenen mit Natriumoxybat (Einzeldosis von 2,25 g) und Tramadol (Einzeldosis von 100 mg) zeigte keine pharmakokinetische/pharmakodynamische

Interaktion. Bei höheren Dosen von Natriumoxybat, bis zu 9 g/Tag, können in Kombination mit höheren Dosen eines Opioids (innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches) pharmakodynamische Interaktionen, verbunden mit Symptomen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems und/oder Atemdepression, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Antidepressiva

Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen zeigten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Natriumoxybat (Einzeldosis von 2,25 g) und den Antidepressiva Protriptylinhydrochlorid (Einzeldosis von 10 mg) und Duloxetin (60 mg während Steady State). Beim Vergleich zwischen Einzeldosen von Natriumoxybat alleine (2,25 g) und Natriumoxybat (2,25 g) in Kombination mit Duloxetin (60 mg während Steady State) wurde kein zusätzlicher Einfluss auf die Schläfrigkeit beobachtet. Für die Behandlung der Kataplexie werden Antidepressiva angewendet. Eine mögliche additive Wirkung von Antidepressiva und Natriumoxybat kann nicht ausgeschlossen werden. Die Nebenwirkungsrate war bei gleichzeitiger Verabreichung von Natriumoxybat mit trizyklischen Antidepressiva erhöht.

Modafinil

Eine Interaktionsstudie bei gesunden Erwachsenen zeigte keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Natriumoxybat (Einzeldosis von 4,5 g) und Modafinil (Einzeldosis von 200 mg). Bei annähernd 80 % der Patienten, die Natriumoxybat während klinischer Studien zu Narkolepsie erhielten, wurden gleichzeitig ZNS-stimulierende Arzneimittel gegeben. Es ist nicht bekannt, ob dies die Atmung während der Nacht beeinflusste.

Omeprazol

Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol hat keine klinisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Natriumoxybat. Daher ist eine Anpassung der Natriumoxybat-Dosis nicht erforderlich, wenn Natriumoxybat begleitend zu Protonen-Pumpen-Inhibitoren gegeben wird.

Ibuprofen

Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen zeigten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Natriumoxybat und Ibuprofen.

Diclofenac

Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen zeigten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Natriumoxybat und Diclofenac. Die gleichzeitige Anwendung von Natriumoxybat und Diclofenac reduzierte bei gesunden Probanden das mit Hilfe psychometrischer Tests gemessene Aufmerksamkeitsdefizit, welches durch die alleinige Gabe von Xyrem ausgelöst wird.

GHB-Dehydrogenase-Inhibitoren

Da Natriumoxybat durch die GHB-Dehydrogenase metabolisiert wird, besteht ein potentielles Risiko für Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die dieses Enzym stimulieren oder hemmen (z. B. Valproat, Phenytoin oder Ethosuximid) (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Natriumoxybat (6 g pro Tag) und Valproat (1250 mg pro Tag) führt zu einer Erhöhung der systemischen Exposition gegenüber Natriumoxybat um etwa 25 % und zu keiner signifikanten Änderung der C_{max} . Es wurden keine Effekte auf die Pharmakokinetik von Valproat beobachtet. Die resultierenden pharmakodynamischen Effekte, einschließlich erhöhter Beeinträchtigung der kognitiven Funktion und Schläfrigkeit, waren bei gleichzeitiger Gabe größer als mit einem der Arzneimittel allein beobachtet. Wenn die gleichzeitige Einnahme gerechtfertigt ist, dann sollte das Ansprechen des Patienten/der Patientin und die Verträglichkeit überwacht und die Dosis falls notwendig angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Topiramate

Mögliche pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen können bei gleichzeitiger Anwendung von Natriumoxybat mit Topiramate nicht ausgeschlossen werden, da klinisch beobachtete Fälle von Koma und erhöhter GHB-Plasmakonzentration bei (einem) Patienten unter gleichzeitiger Einnahme von Natriumoxybat und Topiramate berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

***In-vitro*-Studien mit gepoolten menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Natriumoxybat die Aktivitäten der menschlichen Isoenzyme nicht signifikant hemmt (siehe Abschnitt 5.2).**

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben keinen Hinweis auf Teratogenität erbracht, aber sowohl in Studien mit Ratten als auch mit Kaninchen wurde Embryoletalität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von einer begrenzten Anzahl schwangerer Frauen, die im ersten Trimenon exponiert waren, weisen auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für spontane Aborte hin. Zurzeit sind keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Begrenzte Daten von schwangeren Patientinnen während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons ergeben keinen Hinweis auf Missbildungen oder fetale/neonatale Toxizität von Natriumoxybat.

Die Anwendung von Natriumoxybat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Natriumoxybat und/oder seine Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es wurden Veränderungen im Schlafmuster gestillter Kinder von behandelten Müttern beobachtet, die im Einklang mit der Wirkung von Natriumoxybat auf das zentrale Nervensystem stehen könnten.

Natriumoxybat sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zum Einfluss von Natriumoxybat auf die Fertilität vor. Studien in männlichen und weiblichen Ratten bei GHB-Dosen bis zu 1000 mg/kg/Tag zeigten keinen Hinweis auf einen negativen Effekt auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Natriumoxybat hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

Mindestens 6 Stunden nach der Einnahme von Natriumoxybat dürfen die Patienten keine Tätigkeiten ausführen, die geistige Wachheit oder motorische Koordinationsfähigkeit erfordern, wie etwa das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Fahrzeugen.

Wenn Patienten das erste Mal Natriumoxybat einnehmen, sollten sie extrem vorsichtig Fahrzeuge führen, schwere Maschinen bedienen oder andere Tätigkeiten ausführen, die gefährlich sind oder ihre geistige Aufmerksamkeit erfordern, bis sie wissen, ob dieses Arzneimittel am nächsten Tag noch eine Restwirkung hat.

Für pädiatrische Patienten werden die Ärzte und Eltern oder Betreuer darauf hingewiesen, dass, wenn das Verhältnis der täglichen Dosis zum Körpergewicht 0,1 g/kg/Tag übersteigt, die Wartezeit in Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit möglicherweise länger als 6 Stunden betragen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Klinische Studien

Das Sicherheitsprofil war bei Studien mit erwachsenen und pädiatrischen Studienteilnehmern qualitativ gleich.

Die bei Erwachsenen am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen, die jeweils bei 10 bis 20 % der Patienten auftreten. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Suizidversuch, Psychose, Atemdepression und Konvulsion.

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natriumoxybat zur Behandlung von Narkolepsiesymptomen anhand von vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien im Parallelgruppendesign bei Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie festgestellt. Nur innerhalb einer Studie war Kataplexie nicht als Einschlusskriterium gefordert. Doppelblinde, placebokontrollierte Studien im Parallelgruppendesign – zwei Phase 3-Studien und eine Phase 2-Studie – wurden durchgeführt, um bei Erwachsenen Fibromyalgie als Indikation für Natriumoxybat zu beurteilen. Darüber hinaus wurden randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Interaktionsstudien im Crossover-Design mit Ibuprofen, Diclofenac und Valproat bei gesunden erwachsenen Probanden durchgeführt. Die Zusammenfassung befindet sich in Abschnitt 4.5.

Erfahrungen nach der Marktzulassung

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, von denen während klinischer Studien berichtet wurden, wurden Nebenwirkungen im Rahmen von Erkenntnissen nach der Zulassung gemeldet. Es ist nicht immer möglich, die Häufigkeit ihres Auftretens in der behandelten Population zuverlässig einzuschätzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden entsprechend den MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet.

Häufigkeitsschätzung: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis, Sinusitis

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Hypersensitivität

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie, verminderter Appetit

Nicht bekannt: Dehydratation, Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Kataplexie, Angst, abnorme Träume, Verwirrheitszustand, Desorientiertheit, Alpträume, Schlafwandeln, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Durchschlafstörungen, Nervosität

Gelegentlich: Suizidversuch, Psychose, Paranoia, Halluzination, abnormes Denken, Agitiertheit, Einschlafschwierigkeiten

Nicht bekannt: Suizidgedanken, Tötungsgedanken/Mordgedanken, Aggression, euphorische Stimmung, schlafbezogene Essstörung, Panikattacke, Manie/bipolare Störung, Wahnvorstellung, Bruxismus, Reizbarkeit und gesteigerte Libido

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Häufig: Schlaf lähmung, Somnolenz, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypästhesie, Parästhesie, Sedierung, Dysgeusie

Gelegentlich: Myoklonus, Amnesie, Syndrom der ruhelosen Beine (Restless-Legs-Syndrom)

Nicht bekannt: Konvulsion, Bewusstseinsverlust, Dyskinesien

Augenerkrankungen

Häufig: verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: (Dreh-)Schwindel (Vertigo)

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Schnarchen, Nasenverstopfung (nasale Kongestion)

Nicht bekannt: Atemdepression, Schlafapnoe, Erstickengefühl

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Nausea (die Inzidenz von Nausea ist bei Frauen höher als bei Männern)

Häufig: Erbrechen, Diarrhöe, Oberbauchschmerzen

Gelegentlich: Stuhlinkontinenz

Nicht bekannt: Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hyperhidrosis, Hautausschlag

Nicht bekannt: Urtikaria, Angioödem, Seborrhö

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Arthralgie, Muskelspasmen, Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Enuresis nocturna, Harninkontinenz

Nicht bekannt: Pollakisurie/Harnrang, Nykturie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Müdigkeit, Gefühl des Betrunkenseins, periphere Ödeme

Untersuchungen

Häufig: erhöhter Blutdruck, Gewichtsabnahme

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Stürze

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei einigen Patienten kann mit Beendigung der Natriumoxybat-Behandlung die Kataplexie in höherer Frequenz zurückkehren, was jedoch auf die normale Variabilität dieser Erkrankung zurückgeführt werden kann. Obwohl die Erfahrungen aus klinischen Studien mit Natriumoxybat in therapeutischen Dosen bei Narkolepsie-/Kataplexie-Patienten keine eindeutigen Hinweise auf Entzugssyndrome erbrachten, wurden in seltenen Fällen Nebenwirkungen wie Insomnie, Kopfschmerzen, Angstzustände, Schwindel, Schlafstörungen, Somnolenz, Halluzinationen und psychotische Störungen nach GHB-Abbruch beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natriumoxybat für die Behandlung von Narkolepsie mit Kataplexie-Symptomen in einer doppelblinden,

placebokontrollierten, multizentrischen Phase-II/III-Studie mit Randomized-Withdrawal-Design nachgewiesen.

In einer Studie bei Kindern und Jugendlichen waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse Enurese (18,3 %), Übelkeit (12,5 %), Erbrechen (8,7 %) und Gewichtsabnahme (8,7 %), verminderter Appetit (6,7 %), Kopfschmerzen (5,8 %), Schwindel (5,8 %). Es wurden außerdem Suizidgedanken (1 %) und akute Psychose (1 %) als unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5).

Bei einigen Kindern zwischen 7 und < 18 Jahren hat die Überwachung nach der Markteinführung gezeigt, dass Natriumoxybat aufgrund von abnormem Verhalten, Aggressionen und Stimmungsänderungen abgesetzt wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Informationen über Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von Natriumoxybat vor. Die meisten Daten leiten sich von der illegalen Verwendung von GHB ab. Natriumoxybat ist das Natriumsalz von GHB. Ereignisse im Zusammenhang mit Entzugssyndromen wurden außerhalb des therapeutischen Dosisbereiches beobachtet.

Symptome

Patienten haben unterschiedliche Grade eines gedämpften Bewusstseins gezeigt, wobei die Zustände schnell zwischen einem verwirrten, erregt-aggressiven Zustand mit Ataxie und Koma schwanken. Emesis (sogar bei beeinträchtigtem Bewusstsein), Diaphoresis, Kopfschmerzen und beeinträchtigte psychomotorische Fähigkeiten können auftreten. Über verschwommenes Sehen wurde berichtet. Bei höheren Dosen wurde eine zunehmende Tiefe des Komats sowie Azidose beobachtet. Myoklonie und tonisch-klonische Anfälle wurden berichtet. Es liegen Berichte über eine eingeschränkte Frequenz und Tiefe der Atmung sowie eine lebensbedrohliche Atemdepression vor, die eine Intubation und künstliche Beatmung erforderlich machten. Cheyne-Stokes-Atmung und Apnoe wurden beobachtet. Bradykardie und Hypothermie können mit Bewusstlosigkeit ebenso wie mit muskulärer Hypotonie einhergehen, die Sehnenreflexe bleiben jedoch unbeeinträchtigt. Bradykardie sprach auf intravenöse Atropin-Verabreichung an. Ereignisse einer Hypernatriämie mit metabolischer Alkalose wurden im Zusammenhang mit begleitender Verabreichung einer NaCl-Infusion berichtet.

Behandlung

Eine Magenspülung kann in Betracht gezogen werden, wenn vermutet wird, dass außerdem Nahrung aufgenommen wurde. Da Emesis auch bei beeinträchtigtem Bewusstsein auftreten kann, kann es notwendig sein, den Körper in eine geeignete Position zu bringen (auf der linken Seite liegend) und die Luftwege durch Intubation frei zu halten. Obwohl der Würgereflex bei tief komatösen Patienten möglicherweise nicht mehr vorhanden ist, können selbst bewusstlose Patienten aggressiv auf eine Intubation reagieren; daher sollte eine schnelle Einleitung (ohne Anwendung eines Sedativums) erfolgen.

Von der Verabreichung von Flumazenil kann keine Umkehrung der ZNS-dämpfenden Wirkung von Natriumoxybat erwartet werden. Eine Anwendung von Naloxon bei der Behandlung einer Überdosierung mit GHB kann nicht empfohlen werden, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Die Anwendung von Hämodialyse oder anderen Formen von extrakorporaler Arzneimittelentfernung wurde bei Natriumoxybat-Überdosierungen nicht untersucht, aber bei Azidose-Fällen berichtet, die bei Überdosierung mit GHB auftraten. Auf Grund der schnellen Verstoffwechslung von Natriumoxybat sind diese Maßnahmen gegebenenfalls nicht gerechtfertigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem,
ATC-Code: N07XX04

Wirkmechanismus

Natriumoxybat ist ein auf das Zentralnervensystem wirkendes Sedativum, das die exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexie bei Patienten mit Narkolepsie reduziert und die Schlafarchitektur durch Reduzierung des fragmentierten Nachtschlafs modifiziert. Der genaue Mechanismus, durch den Natriumoxybat eine Wirkung ausübt, ist unbekannt, es wird jedoch angenommen, dass Natriumoxybat durch die Förderung des langsamen (Delta-) Wellen-Schlafes wirkt und den nächtlichen Schlaf festigt. Vor dem nächtlichen Schlaf verabreichtes Natriumoxybat vermehrt den Schlaf der Stadien 3 und 4 und verlängert die Schlaflatenz, während es die Häufigkeit von REM-Episoden zu Beginn des Schlafs (SOREMPs) reduziert. Möglicherweise sind noch weitere Mechanismen beteiligt, die noch untersucht werden müssen.

Mehr als 80 % der Patienten in den dokumentierten klinischen Studien wurden weiterhin gleichzeitig mit Stimulanzien behandelt.

Erwachsene

Die Wirksamkeit von Natriumoxybat zur Behandlung von Narkolepsiesymptomen wurde anhand von vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien im Parallelgruppendesign (Studien 1, 2, 3 und 4) bei Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie festgestellt. Nur innerhalb der Studie 2 war Kataplexie nicht als Einschlusskriterium gefordert. Die gleichzeitige Behandlung mit Stimulanzien war in allen Studien zulässig (außer in Studie 2 während der aktiven Behandlungsphase). Antidepressiva wurden in allen Studien mit Ausnahme der Studie 2 vor der aktiven Behandlung abgesetzt. In jeder Studie wurde die tägliche Dosis in zwei gleich große Dosen aufgeteilt. Die erste Dosis wurde abends zur Schlafenszeit und die zweite Dosis 2,5 bis 4 Stunden später eingenommen.

Tabelle 2 Zusammenfassung der durchgeführten klinischen Studien, in denen Natriumoxybat zur Behandlung der Narkolepsie eingesetzt wurde

Studie	Primäre Wirksamkeit	N=	Sekundäre Wirksamkeit	Zeitraum	Aktive Behandlung und Dosis (g/Tag)
Studie 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Schlafarchitektur/ Kataplexie/Naps/FOSQ	8 Wochen	Natriumoxybat 4,5 - 9
Studie 2	EDS (MWT)	231	Schlafarchitektur/ ESS/CGIc/Naps	8 Wochen	Natriumoxybat 6 - 9 Modafinil 200 - 600 mg
Studie 3	Kataplexie	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 Wochen	Natriumoxybat 3 - 9
Studie 4	Kataplexie	55	keine	4 Wochen	Natriumoxybat 3 - 9

EDS – Exzessive Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness)

ESS – Epworth-Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale)

MWT – Mehrfach-Wachbleibe-Test (Maintenance of Wakefulness Test)

Naps – Anzahl ungewollter Nickerchen während des Tages (Number of inadvertent daytime naps)

CGIc – Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression of Change)

FOSQ – Funktionelle Ergebnisse im Schlaf-Fragebogen (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire)

Studie 1 schloss 246 Patienten mit Narkolepsie ein und beinhaltete eine einwöchige Titrationsphase. Als primärer Wirksamkeitsnachweis wurden Veränderungen der exzessiven Tagesschläfrigkeit anhand der Epworth-Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale, ESS) ermittelt sowie Veränderungen der Schwere der Narkolepsiesymptome durch den Prüfarzt anhand der Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression of Change, CGIc) bewertet.

Tabelle 3 Zusammenfassung der ESS-Resultate der Studie 1

Epworth-Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale, ESS; Spannweite 0-24)				
Dosisgruppe [g/Tag (N)]	Ausgangslage	Endwert	Änderung der Ausgangslage (Median)	Änderung der Ausgangslage im Vergleich zu Placebo (p-Wert)
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

Tabelle 4 Zusammenfassung der Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression of Change, CGIc) der Studie 1

Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression of Change, CGIc)		
Dosisgruppe [g/Tag (N)]	Responder* N (%)	Änderung der Ausgangslage im Vergleich zu Placebo (p-Wert)
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

* Zur Analyse der CGIC-Daten wurde festgelegt, dass Responder Patienten waren, denen es sehr viel besser oder viel besser ging.

In Studie 2 wurden die Wirkungen von oral verabreichtem Natriumoxybat, Modafinil und Natriumoxybat + Modafinil gegenüber Placebo in der Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie verglichen. Während der 8-wöchigen Doppelblindphase nahmen die Patienten Modafinil in ihrer bewährten Dosis oder äquivalent Placebo ein. Die Natriumoxybat- bzw. die äquivalente Placebo-Dosis betrug 6 g/Tag in den ersten 4 Wochen, sie wurde auf 9 g/Tag für die verbleibenden 4 Wochen erhöht. Als primärer Wirksamkeitsnachweis wurde die exzessive Tagesschläfrigkeit durch die objektive Reaktion im MWT ermittelt.

Tabelle 5 Zusammenfassung der MWT-Resultate der Studie 2

STUDIE 2				
Dosisgruppe	Ausgangslage	Endwert	Änderung zur Ausgangslage (Mittelwert)	Endwert im Vergleich zu Placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	- 2,7	-
Natriumoxybat (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	- 0,6	0,004
Natriumoxybat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

Studie 3 schloss 136 Narkolepsiepatienten mit moderater bis schwerer Kataplexie als Ausgangslage ein (21 Kataplexieattacken pro Woche im Median). In dieser Studie war die Häufigkeit der Kataplexieattacken der primäre Wirksamkeitsnachweis.

Tabelle 6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie 3

Dosis	Anzahl der Patienten	Kataplexieattacken		
		Ausgangslage	Änderung zur Ausgangslage (Median)	Änderung der Ausgangslage im Vergleich zu Placebo (p-Wert)
Studie 3				
		Attacken/Woche (Median)		
Placebo	33	20,5	- 4	-
3,0 g/Tag	33	20,0	- 7	0,5235
6,0 g/Tag	31	23,0	- 10	0,0529
9,0 g/Tag	33	23,5	- 16	0,0008

Studie 4 schloss 55 Narkolepsiepatienten ein, die Natriumoxybat für 7 bis 44 Monate in der offenen Behandlung eingenommen hatten. Die Patienten wurden randomisiert entweder der weiteren Behandlung mit Natriumoxybat in der erreichten stabilen Dosis oder Placebo zugeteilt. Die Studie 4 wurde speziell zur Beurteilung der anhaltenden Wirksamkeit von Natriumoxybat nach Langzeitbehandlung durchgeführt. In dieser Studie war die Häufigkeit der Kataplexieattacken der primäre Wirksamkeitsnachweis.

Tabelle 7 Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie 4

Behandlungsgruppe	Anzahl der Patienten	Kataplexie-Anfälle		
		Ausgangslage	Änderung zur Ausgangslage (Median)	Änderung der Ausgangslage im Vergleich zu Placebo (p-Wert)
Studie 4				
		Attacken/2 Wochen (Median)		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natriumoxybat	26	1,9	0	p < 0,001

In Studie 4 war das Ansprechen der Patienten auf Dosen von 6 bis 9 g/Tag numerisch ähnlich; es wurde jedoch kein Effekt bei Patienten beobachtet, die mit weniger als 6 g/Tag behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Natriumoxybat bei pädiatrischen Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie mit Randomized-Withdrawal-Design nachgewiesen.

Diese Studie zeigte die klinische Wirksamkeit von Natriumoxybat bei der Behandlung von Kataplexie und exzessiver Tagesschläfrigkeit (Excess Daytime Sleepiness, EDS) bei Narkolepsie bei pädiatrischen Studienteilnehmern.

63 Patienten wurden in der Population zur Wirksamkeit in dieser Studie randomisiert, in der der primäre Wirksamkeitseindpunkt die Veränderung der Anzahl der wöchentlichen Kataplexieattacken zwischen den letzten beiden Wochen der Phase mit fester Dosis und der doppelblinden Phase war.

Während der doppelblinden Phase betrug die mediane (Q1, Q3) Veränderung gegenüber Baseline (das heißt den letzten 2 Wochen der Phase mit fester Dosis) in der wöchentlichen Anzahl an Kataplexieattacken 12,71 (3,44; 19,77) bei auf Placebo randomisierten Patienten und 0,27 (-1,00; 2,50) bei auf Natriumoxybat randomisierten Patienten.

Tabelle 8 Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie 13-005 bei Kindern / Jugendlichen

Behandlungsgruppe	Anzahl der Patienten	Wöchentliche Anzahl der Kataplexieattacken (Median)		
		Baseline (d. h. die letzten 2 Wochen der Phase mit fester Dosis)	Doppelblinde Phase	Veränderung gegenüber der Baseline
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Natriumoxybat	31	3,50	3,77	0,27
p-Wert				< 0,0001

Bei der Durchführung von Subgruppenanalysen nach Altersgruppe (7-11 Jahre und 12-17 Jahre) für den primären Endpunkt wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Während des doppelblinden Behandlungszeitraums betrug bei Studienteilnehmern im Alter von 7 bis 11 Jahren die mediane (Q1, Q3) Veränderung gegenüber der Baseline in der wöchentlichen Anzahl an Kataplexieattacken 18,32 (7,58; 35,75) bei auf Placebo randomisierten Studienteilnehmern und 0,13 (-1,15; 2,05) bei auf Natriumoxybat randomisierten Studienteilnehmern (p < 0,0001). Während des

doppelblinden Behandlungszeitraums betrug bei Studienteilnehmern im Alter von 12 bis 17 Jahren die mediane (Q1, Q3) Veränderung gegenüber der Baseline in der wöchentlichen Anzahl an Kataplexieattacken 9,39 (1,08; 16,12) bei auf Placebo randomisierten Studienteilnehmern und 0,58 (-0,88; 2,58) bei auf Natriumoxybat randomisierten Studienteilnehmern ($p = 0,0044$).

Während des doppelblinden Behandlungszeitraums betrug die mediane (Q1, Q3) Veränderung des sekundären Endpunkts (Veränderung der ESS-Punktzahlen) gegenüber der Baseline (bei Besuch 3 – Ende der Phase mit fester Dosis) in der Punktzahl der Epworth-Schläfrigkeitsskala für Kinder und Jugendliche (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents, ESS-CHAD) 3,0 (1,0; 5,0) bei auf Placebo randomisierten Studienteilnehmern und 0,0 (-1,0; 2,0) bei auf Natriumoxybat randomisierten Studienteilnehmern. Der Vergleich der Rangänderung gegenüber der Baseline zwischen den Behandlungen war statistisch signifikant ($p = 0,0004$), analysiert mittels ANCOVA-Modellierung, mit der Behandlung als Faktor und dem Baseline-Rangwert als Kovariate. Auf Placebo randomisierte Studienteilnehmer hatten durchschnittlich höhere ESS (CHAD)-Punktzahlen bei Baseline als die auf Natriumoxybat randomisierten.

Tabelle 9 Zusammenfassung der ESS (CHAD)-Punktzahl während der doppelblinden Behandlungsphase (Population zur Wirksamkeit)

Behandlungsgruppe	Anzahl der Patienten	Veränderung der ESS (CHAD)-Punktzahl (Median)		
		Baseline (Besuch 3 - Ende der Phase mit fester Dosis)	Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Besuch 4)	Veränderung gegenüber der Baseline
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Natriumoxybat	31	8,0	9,0	0,0
p-Wert				0,0004

Abkürzungen: ESS (CHAD) = Epworth-Schläfrigkeitsskala für Kinder und Jugendliche (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Natriumoxybat wird nach oraler Verabreichung schnell und nahezu vollständig resorbiert; die Resorption wird durch eine stark fetthaltige Mahlzeit verzögert und abgeschwächt. Es wird hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert, wobei die Halbwertszeit 0,5 bis 1 Stunde beträgt. Die Pharmakokinetik ist nicht linear, wobei der Bereich unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) versus Zeitkurve auf das 3,8-Fache ansteigt, wenn die Dosis von 4,5 g auf 9 g verdoppelt wird. Die Pharmakokinetik verändert sich nicht bei wiederholter Dosierung.

Resorption

Natriumoxybat wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert, wobei die absolute Bioverfügbarkeit etwa 88 % beträgt. Die durchschnittlichen Plasma-Spitzenkonzentrationen (1. und 2. Spitzenwert) nach der Verabreichung einer Tagesdosis von 9 g, verteilt auf zwei gleiche Dosen, die im Abstand von vier Stunden gegeben wurden, betragen 78 bzw. 142 µg/ml. Die durchschnittliche Zeit bis zur Plasma-Spitzenkonzentration (T_{max}) variierte in acht pharmakokinetischen Studien von 0,5 bis 2 Stunden. Nach oraler Verabreichung steigen die Plasmaspiegel von Natriumoxybat mit zunehmender Dosis überproportional. Einzeldosen über 4,5 g wurden nicht untersucht. Die Verabreichung von Natriumoxybat unmittelbar nach einer sehr fetthaltigen Mahlzeit führte zu einer verzögerten Resorption (der durchschnittliche T_{max} -Wert stieg von 0,75 Stunden auf 2,0 Stunden) und zu einem Rückgang des Spitzen-Plasmaspiegels (C_{max}) um durchschnittlich 58 % sowie der systemischen Exposition (AUC) um 37 %.

Verteilung

Natriumoxybat ist eine hydrophile Verbindung mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von durchschnittlich 190-384 ml/kg. Bei Natriumoxybat-Konzentrationen von 3 bis 300 µg/ml wird weniger als 1 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Tierstudien weisen darauf hin, dass der Metabolismus der hauptsächliche Eliminationsweg für Natriumoxybat ist, wobei über den Tricarbonsäurezyklus (Krebs-Zyklus) und sekundär durch β -Oxidation Kohlendioxid und Wasser gebildet werden. An dem primären Weg ist ein zytosolisches NADP⁺-gebundenes Enzym, die GHB-Dehydrogenase beteiligt, das die Umwandlung von Natriumoxybat zu Succinatsemialdehyd katalysiert, das dann durch das Enzym Succinatsemialdehyddehydrogenase zu Bernsteinsäure biotransformiert wird. Bernsteinsäure tritt in den Krebs-Zyklus ein, wo es zu Kohlendioxid und Wasser metabolisiert wird. Ein zweites mitochondriales Oxido-Reduktase-Enzym, eine Transhydrogenase, katalysiert ebenfalls die Umwandlung zu Succinatsemialdehyd bei Vorhandensein von α -Ketoglutarat. Ein alternativer Weg der Biotransformation umfasst die β -Oxidation über 3,4-Dihydroxybutyrat zu Acetyl-CoA, das auch im Citratzyklus zu Kohlendioxid und Wasser umgebaut wird. Es wurden keine aktiven Metaboliten identifiziert.

In-vitro-Studien mit gepoolten menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Natriumoxybat bis zu einer Konzentration von 3 mM (378 µg/ml) die Aktivitäten der menschlichen Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A nicht signifikant hemmt. Diese Werte sind beträchtlich höher als die bei therapeutischen Dosen erreichten Spiegel.

Elimination

Die Clearance von Natriumoxybat erfolgt nahezu ausschließlich durch Biotransformation zu Kohlendioxid, das dann durch Ausatmung eliminiert wird. Im Durchschnitt erscheinen weniger als 5 % des unveränderten Arzneimittels innerhalb von 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme im menschlichen Urin. Die Ausscheidung über die Fäzes ist zu vernachlässigen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei einer limitierten Anzahl von Patienten über 65 Jahren war die Pharmakokinetik von Natriumoxybat verglichen mit Patienten unter 65 Jahren nicht unterschiedlich.

Kinder und Jugendliche

Die wichtigsten pharmakokinetischen Eigenschaften von Natriumoxybat bei pädiatrischen Studienteilnehmern sind dieselben wie die in pharmakokinetischen Studien für Natriumoxybat bei Erwachsenen berichteten.

Pädiatrische und erwachsene Studienteilnehmer, die dieselbe mg/kg-Dosis erhalten, haben vergleichbare Plasmakonzentration-Zeit-Profile (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die Nieren bei der Ausscheidung von Natriumoxybat keine bedeutende Rolle spielen, wurde keine pharmakokinetische Studie an Patienten mit renaler Dysfunktion durchgeführt; es ist nicht zu erwarten, dass die Nierenfunktion Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Natriumoxybat hat.

Eingeschränkte Leberfunktion

Natriumoxybat durchläuft eine signifikante präsystemische Verstoffwechslung ("First-pass"-Lebermetabolismus). Nach einer Einzeldosis von 25 mg/kg waren die AUC-Werte bei zirrhotischen Patienten doppelt so hoch, wobei die scheinbare orale Clearance von 9,1 bei gesunden Erwachsenen auf 4,5 bzw. 4,1 ml/min/kg bei Klasse-A-Patienten (ohne Aszites) bzw. Klasse-C-Patienten (mit Aszites) reduziert war. Die Eliminationshalbwertszeit war signifikant länger bei Klasse-C- und Klasse-A-Patienten als in der Kontrollgruppe (durchschnittlicher $t_{1/2}$ -Wert von 59 und 32 versus 22 Minuten).

Die Anfangsdosis muss bei allen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion halbiert und die Reaktion auf Dosissteigerungen genau überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ethnische Zugehörigkeit

Die Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf den Metabolismus von Natriumoxybat wurde nicht beurteilt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wiederholte Verabreichung von Natriumoxybat an Ratten (90 Tage und 26 Wochen) und Hunde (52 Wochen) erbrachte keine signifikanten Befunde in Bezug auf die klinische Chemie sowie auf die Makro- und Mikro-Pathologie. Behandlungsbedürftige klinische Symptome standen hauptsächlich im Zusammenhang mit Sedierung, reduzierter Nahrungsaufnahme und nachfolgenden Änderungen bei Körpergewicht, Körpergewichtszunahme und Organgewichten. Die Dosierungen für Ratten und Hunde beim NOEL (No Observed Effect Level) waren niedriger (etwa 50 %) als beim Menschen. Natriumoxybat zeigte in *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen weder mutagene noch klastogene Eigenschaften.

Gammabutyrolacton (GBL), eine Vorstufe von GHB, das in Dosierungen getestet wurde, die etwa den bei Menschen zu erwartenden Mengen entsprachen (1,21- bis 1,64-mal so hoch), wurde vom NTP (National Toxicology Program) als nichtkarzinogen bei Ratten und möglicherweise karzinogen bei Mäusen eingestuft, und zwar aufgrund eines leichten Anstiegs von Phäochromozytomen, der wegen der hohen Mortalität in der Hochdosisgruppe schwer zu interpretieren war. In einer Karzinogenitätsstudie bei Ratten mit Oxybat wurden keine substanzbedingten Tumoren festgestellt.

GHB hat keinen Einfluss auf das Paarungsverhalten, die allgemeine Fruchtbarkeit oder die Spermienparameter und zeigte bei Ratten nach Gaben von bis zu 1000 mg/kg/Tag GHB (1,64-mal die menschliche Exposition, berechnet bei nicht trächtigen Tieren) keine embryo-fetale Toxizität. Die perinatale Sterblichkeit war erhöht, das mittlere Fetengewicht war bei den F₁-Tieren in der Hochdosis-Gruppe während der Stillzeit reduziert. Ein Zusammenhang dieser Effekte auf die fetale Entwicklung mit der maternalen Toxizität konnte nicht festgestellt werden. Bei Kaninchen wurde eine leichte Fetotoxizität beobachtet.

In einer 10-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an jungen Ratten, die vom postnatalen Tag 21 bis 90 behandelt wurden, führte Natriumoxybat zu Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen während der ersten Behandlungswoche, als die Tiere 21 bis 27 Tage alt waren, was einem ungefähren Alter von 3-4 Jahren bei Kindern entspricht. Akute Toxizität trat bei Expositionen unterhalb derjenigen, die bei pädiatrischen Patienten erwartet werden auf, und Mortalität trat nach mit Natriumoxybat assoziierten klinischen Anzeichen (Bradypnoe, tiefe Atmung, verminderte Aktivität, unkoordinierter Gang, eingeschränkter Aufrichtungsreflex) auf, im Einklang mit der erwarteten Pharmakologie. Der Grund für diese relativ stärkere Toxizität während der ersten Behandlungswoche ist nicht vollständig geklärt. Sie könnte damit zusammenhängen, dass junge Tiere anscheinend eine höhere systemische Exposition aufweisen als ältere jugendliche Ratten. Sie könnte auch auf eine höhere Sensitivität der Jungtiere gegenüber Natriumoxybat im Vergleich zu älteren jugendlichen und erwachsenen Ratten und/oder auf das Phänomen einer Toleranzentwicklung zurückzuführen sein. Ähnlich wie bei Erwachsenen wurde auch ein verringertes Körpergewicht und eine verminderte Futteraufnahme beobachtet, mit zusätzlichen respiratorischen Anzeichen (tiefe und langsame Atmung). Natriumoxybat verursachte keine nachteiligen Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung bis zu Expositionswerten, die zwei- bis viermal höher waren als die Exposition, die bei der maximal empfohlenen Dosis bei pädiatrischen Patienten erwartet wurde (200 mg/kg/Tag bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg oder 9 g/Tag bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg).

In Diskriminationstests wurde gezeigt, dass GHB einen eigenen diskriminativen Stimulus ausübt, der in einigen Aspekten dem von Alkohol, Morphin und bestimmten GABA-mimetischen Arzneimitteln vergleichbar ist. Selbstapplikationsstudien bei Ratten, Mäusen und Affen ergaben widersprüchliche

Ergebnisse, während die Toleranz gegenüber GHB wie auch die Kreuztoleranz gegenüber Alkohol und Baclofen bei Nagetieren eindeutig nachgewiesen wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gereinigtes Wasser
Äpfelsäure zur pH-Wert-Einstellung
Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 90 Tage

Nach der Verdünnung im Messbecher sollte die Zubereitung innerhalb der nächsten 24 Stunden eingenommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch

180 ml Lösung in einer 240 ml ovalen bernsteinfarbenen PET-Flasche versiegelt mit einer Kunststoffolie und verschlossen mit einem kindergesicherten Verschluss aus HDPE/Polypropylen mit einer Kartoneinlage.

Jede Faltschachtel enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter zum Eindrücken, eine Dosierhilfe mit Messeinteilung (Polypropylen-Spritze), zwei Polypropylen-Messbecher und zwei kindergesicherte HDPE-Schraubverschlüsse.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/312/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Um sicherzustellen, dass Ärzte, die beabsichtigen Xyrem zu verschreiben, über die Dosierung von Xyrem und wichtige Risiken unterrichtet sind, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Schulungsprogramm für Xyrem zu entwickeln. Die fünf Bestandteile dieses umfassenden Programms sind:

- Checkliste für den Arzt (d.h. Formular zur Behandlungsinitiierung und für Nachbeobachtungstermine): erinnert den Arzt, Folgendes zu überprüfen:
 - a. Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Fachinformation und an die besondere Hervorhebung, dass Xyrem zur Unterdrückung des zentralen Nervensystems (ZNS) und Atemdepression führen kann, dass Alkohol eine Unterdrückung des ZNS verschlimmern kann und dass Xyrem ein Missbrauchspotential besitzt.
 - b. bei pädiatrischen Patienten: Größe, Gewicht, Lernverhalten, soziales und psychiatrisches Verhalten
- Häufig gestellte Fragen (FAQ) für Patienten (zur Abgabe an den Patienten): zur Bereitstellung von Antworten für Patienten zu einigen Fragen, die sie zur Einnahme von Xyrem haben könnten.
- Anweisungen für Patienten zur Verabreichung von Natriumoxybat (zur Abgabe an den Patienten): um die Patienten über die Anwendung von Xyrem zu informieren.
- Leitfaden zu Xyrem für pädiatrische Patienten und deren Eltern/Betreuer, um diese über die sichere Anwendung und Handhabung von Natriumoxybat zu informieren.
- Patientenkarte (Alert Card) (zur Abgabe an den Patienten): zur Erinnerung von Patienten, Eltern/Betreuern und Ärzten an die wichtigen Sicherheitsinformationen im Zusammenhang mit der Anwendung von Xyrem.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat ein kontrolliertes Vertriebsprogramm eingeführt, welches die vorhandenen Kontrollen für Xyrem verbessert, um die vorgesehene Population an Narkolepsie-Patienten zu erreichen und gleichzeitig das Risiko zu minimieren, dass Xyrem von Personen abgezweigt wird, die einen Missbrauch anstreben.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel und Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xyrem 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen
4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat)

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Milliliter der Lösung enthält 500 mg 4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Hoher Natriumgehalt – siehe Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine Flasche mit 180 ml Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Das Arzneimittel sollte nach Anbruch innerhalb von 90 Tagen aufgebraucht werden.
Nach der Verdünnung in den Messbechern sollte die Zubereitung innerhalb der nächsten 24 Stunden eingenommen werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/312/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xyrem 500 mg/ml (betrifft nur die Faltschachtel)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xyrem 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen 4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xyrem und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xyrem beachten?
3. Wie ist Xyrem einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xyrem aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xyrem und wofür wird es angewendet?

Xyrem enthält den Wirkstoff 4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat). Die Wirkung von Xyrem besteht darin, den Nachtschlaf zu festigen; der genaue Wirkungsmechanismus ist allerdings unbekannt.

Xyrem wird zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 7 Jahren angewendet.

Narkolepsie ist eine Schlafstörung, die sich durch Schlafattacken während der normalen Wachzeiten, aber auch durch Kataplexie, Schlaf lähmung, Halluzinationen und schlechten Schlaf äußern kann. Unter Kataplexie versteht man das plötzliche Einsetzen von Muskelschwäche oder -lähmung ohne Verlust des Bewusstseins, und zwar als Reaktion auf ein plötzliches Gefühlserlebnis, wie zum Beispiel Wut, Angst, Freude, Lachen oder Überraschung.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xyrem beachten?

Xyrem darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Natriumoxybat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie unter einem Succinatsemialdehyddehydrogenase-Mangel (einer seltenen Stoffwechselstörung) leiden;
- wenn Sie unter schwerer Depression leiden;
- wenn Sie mit Opioiden oder barbiturathaltigen Arzneimitteln behandelt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xyrem einnehmen:

- wenn Sie Atmungs- oder Lungenprobleme haben (und besonders, wenn Sie übergewichtig sind), da Xyrem eine Atemdepression (abgeflachte oder herabgesetzte Atmung) verursachen kann;

- wenn Sie unter einer depressiven Erkrankung, Selbsttötungsgedanken, Angstzuständen, einer Psychose (eine geistige Störung, die mit Halluzinationen, unzusammenhängendem Sprechen oder planlosem und aufgeregtem Verhalten einhergeht) oder einer bipolaren Störung leiden oder früher gelitten haben;
- wenn Sie unter Herzmuskelschwäche, Hypertonie (hohem Blutdruck), an Leber- oder Nierenproblemen leiden, da Ihre Dosis unter Umständen angepasst werden muss;
- wenn Sie früher Drogen missbräuchlich angewendet haben;
- wenn Sie an Epilepsie leiden, da die Anwendung von Xyrem bei dieser Erkrankung nicht empfohlen wird;
- wenn Sie an Porphyrie (einer gelegentlich auftretenden Stoffwechselstörung) leiden.

Wenn eine dieser Bedingungen auf Sie zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit, bevor Sie Xyrem einnehmen.

Falls Sie während der Behandlung mit Xyrem Bettnässen und Inkontinenz (sowohl Urin als auch Stuhlgang), Verwirrtheit, Halluzinationen, Episoden von Schlafwandeln oder abnormalem Denken bei sich feststellen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Diese Wirkungen treten nur gelegentlich auf und sind ihrer Stärke nach gewöhnlich leicht bis mäßig.

Wenn Sie in fortgeschrittenem Lebensalter sind, wird Ihr Arzt Ihren Zustand sorgfältig überwachen, um zu prüfen, ob Xyrem die gewünschte Wirkung hat.

Xyrem hat ein bekanntes Missbrauchspotential. Fälle von Abhängigkeit traten nach illegaler Anwendung von Natriumoxybat auf.

Ihr Arzt wird Sie vor und während der Einnahme von Xyrem fragen, ob Sie jemals Arzneimittel missbräuchlich eingenommen haben.

Kinder und Jugendliche

Xyrem kann von Jugendlichen und Kindern ab 7 Jahren eingenommen werden, sofern sie über 15 kg wiegen.

Xyrem darf nicht von Kindern eingenommen werden, die unter 7 Jahre alt sind oder unter 15 kg wiegen.

Wenn Sie ein Kind oder Jugendlicher sind, wird Ihr Arzt Ihr Körpergewicht regelmäßig überwachen.

Während der Anpassung der Dosis durch den Arzt, die mehrere Wochen dauern kann, sollten die Eltern/Betreuer die Atmung des Kindes während der ersten 2 Stunden nach der Einnahme von Natriumoxybat sorgfältig überwachen, um eventuelle Auffälligkeiten beim Atmen festzustellen, zum Beispiel ein Aussetzen der Atmung für kurze Zeiträume beim Schlafen, Atemgeräusche und Blaufärbung von Lippen und Gesicht. Falls Auffälligkeiten bei der Atmung beobachtet werden, sollte medizinische Unterstützung in Anspruch genommen werden und der Arzt sollte so bald wie möglich informiert werden. Falls nach der ersten Dosis jegliche Auffälligkeit festgestellt wird, sollte die zweite Dosis nicht verabreicht werden. Falls keine Auffälligkeiten festgestellt werden, kann die zweite Dosis verabreicht werden. Die zweite Dosis sollte nicht früher als 2,5 Stunden und nicht später als 4 Stunden nach der ersten Dosis verabreicht werden.

Falls Sie verstörende Gefühle empfunden haben oder empfinden, insbesondere falls Sie sich sehr traurig fühlen oder Ihr Interesse am Leben verloren haben, ist es wichtig, dass Sie dies Ihrem Arzt oder Betreuer mitteilen.

Einnahme von Xyrem zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Xyrem darf insbesondere nicht zusammen mit schlaffördernden Arzneimitteln und Arzneimitteln, die die Aktivität des zentralen Nervensystems (das zentrale Nervensystem ist ein Teil des Körpers und setzt sich zusammen aus Gehirn und Rückenmark) herabsetzen, eingenommen werden.

Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker außerdem mit, wenn Sie irgendeine der folgenden Arten von Arzneimitteln einnehmen:

- Arzneimittel, die die Aktivität des zentralen Nervensystems erhöhen
- Antidepressiva
- Arzneimittel, die auf ähnlichem Wege vom Körper verstoffwechselt werden können (z. B. Valproat, Phenytoin oder Ethosuximid, die zur Behandlung von Anfällen angewendet werden)
- Topiramate (zur Behandlung der Epilepsie)

Wenn Sie Valproat einnehmen, wird Ihre Tagesdosis von Xyrem angepasst werden müssen, da es zu Wechselwirkungen mit Valproat kommen kann (siehe Abschnitt 3).

Einnahme von Xyrem zusammen mit Alkohol

Sie dürfen keinen Alkohol trinken, während Sie mit Xyrem behandelt werden, da die Wirkung von Xyrem auf diese Weise verstärkt werden kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sehr wenige Frauen haben Xyrem für eine gewisse Zeit während ihrer Schwangerschaft eingenommen und wenige von diesen haben einen spontanen Abort (Fehlgeburt) erlitten. Es ist nicht bekannt, welches Risiko bei der Einnahme von Xyrem während der Schwangerschaft besteht, deshalb wird die Anwendung von Xyrem bei Schwangeren und Frauen, die schwanger werden wollen, nicht empfohlen.

Patientinnen, die Xyrem einnehmen, sollten nicht stillen, da Xyrem in die Muttermilch übergeht. Änderungen des Schlafmusters wurden bei gestillten Kindern behandelter Mütter beobachtet.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Einnahme von Xyrem wird sich bei Ihnen spürbar auswirken, wenn Sie Fahrzeuge führen, Geräte oder Maschinen bedienen. Für wenigstens 6 Stunden nach der Einnahme von Xyrem dürfen Sie kein Fahrzeug führen, schwere Maschinen bedienen oder Tätigkeiten ausüben, die gefährlich sind oder Ihre volle geistige Aufmerksamkeit erfordern. Wenn Sie das erste Mal Xyrem einnehmen, sollten Sie, bis Sie wissen, ob Xyrem Sie am nächsten Tag schläfrig macht, äußerst vorsichtig Fahrzeuge führen, schwere Maschinen bedienen oder andere Tätigkeiten ausführen, die gefährlich sind oder Ihre volle geistige Aufmerksamkeit erfordern.

Für Kinder und Jugendliche werden Ärzte, Eltern oder Betreuer darauf hingewiesen, dass die Wartezeit für die Durchführung von Aktivitäten, die geistige Wachheit und motorische Koordinationsfähigkeit erfordern oder von Aktivitäten, die eventuell ein körperliches Risiko mit sich bringen, in Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit möglicherweise länger als 6 Stunden betragen kann.

Xyrem enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 182,24 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro g Natriumoxybat. Dies entspricht 9,11 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie über einen längeren Zeitraum 2 g oder mehr Natriumoxybat (Xyrem) täglich benötigen, insbesondere, wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

3. Wie ist Xyrem einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Es ist wichtig, dass Sie zur Vorbereitung der Dosen von Xyrem ausschließlich die in der Faltschachtel enthaltene Spritze verwenden. Die Xyrem-Spritze hat zwei verschiedene Messskalen, wobei eine Skala für Sie hilfreicher sein kann als die andere, je nachdem, welche Dosis Ihr Arzt verschrieben hat. Beim Betrachten der Skalen sehen Sie, welche von ihnen die genaue Markierung für Ihre Dosis bietet.

Erwachsene – Einnahme von Xyrem allein

- Die für Erwachsene empfohlene Anfangsdosis beträgt 4,5 g pro Tag, verteilt auf zwei einzelne Dosen von jeweils 2,25 g.
- Ihr Arzt kann Ihre Dosis nach und nach auf maximal 9 g pro Tag erhöhen, verteilt auf zwei einzelne Dosen von jeweils 4,5 g
- Sie müssen Xyrem an jedem Abend zweimal einnehmen:
 - Nehmen Sie die erste Dosis ein, wenn Sie zu Bett gehen und die zweite Dosis 2½ bis 4 Stunden später. Sie müssen sich eventuell einen Wecker stellen, um sicher zu sein, dass Sie aufwachen, um die zweite Dosis einzunehmen.
 - Durch Nahrung wird die von Ihrem Körper aufgenommene Menge an Xyrem verringert. Deshalb ist es am besten, wenn Sie Xyrem zu einer festgelegten Zeit 2 bis 3 Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen.
 - Bereiten Sie beide Dosen vor dem Zubettgehen vor.
 - Nehmen Sie die Dosen innerhalb von 24 Stunden nach dem Zubereiten ein.

Kinder und Jugendliche im Alter von 7 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von 15 kg oder mehr - Einnahme von Xyrem allein

Für Personen im Alter von 7 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von 15 kg oder mehr wird ein Arzt auf der Grundlage des Körpergewichts die richtige Dosis bestimmen.

Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie berechnen. Überschreiten Sie nicht die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde.

Erwachsene - Einnahme von Xyrem mit Valproat

Wenn Sie Valproat zusammen mit Xyrem einnehmen, dann wird Ihr Arzt die Dosis von Xyrem anpassen.

- Die für Erwachsene empfohlene Anfangsdosis, bei gleichzeitiger Einnahme von Valproat, beträgt 3,6 g pro Tag, eingenommen als zwei einzelne Dosen von 1,8 g.
- Nehmen Sie die erste Dosis ein, wenn Sie zu Bett gehen, und die zweite Dosis 2½ bis 4 Stunden später.

Kinder und Jugendliche im Alter von 7 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von 15 kg oder mehr - Einnahme von Xyrem mit Valproat

Wenn Sie Valproat zusammen mit Xyrem einnehmen, dann wird Ihr Arzt die Dosis von Xyrem anpassen.

Nieren- oder Leberprobleme

- Wenn Sie Nierenprobleme haben, sollten Sie eine Ernährungsempfehlung zur Reduzierung der Natrium- (Salz-) Einnahme berücksichtigen.
- Wenn Sie Leberprobleme haben, sollte die Anfangsdosis halbiert werden. Ihr Arzt kann Ihre Dosis nach und nach erhöhen.

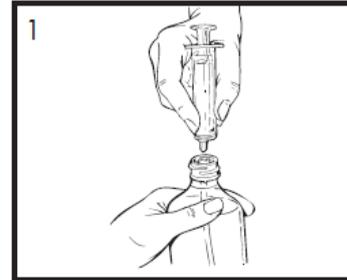
Anweisungen zum Verdünnen von Xyrem

Die folgenden Anweisungen erklären, wie Sie Xyrem für die Einnahme vorbereiten. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Kinder dürfen Xyrem nicht vorbereiten.

Um Ihnen die Zubereitung zu erleichtern, enthält die Xyrem-Packung 1 Flasche des Arzneimittels, eine Dosierspritze (mit zwei verschiedenen Messskalen) und zwei Messbecher mit kindergesicherten Verschlusskappen.

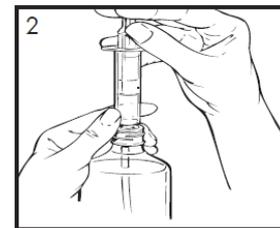
Schritt 1

- Entfernen Sie den Verschluss der Flasche, indem Sie den Verschluss nach unten drücken und gleichzeitig gegen den Uhrzeigersinn (d. h. nach links) drehen.
- Nach dem Entfernen des Verschlusses stellen Sie die Flasche aufrecht auf einen Tisch.
- Auf dem Flaschenhals befindet sich eine Folienversiegelung aus Kunststoff, die vor dem ersten Öffnen der Flasche entfernt werden muss.
- Halten Sie die Flasche aufrecht und setzen Sie den Flaschenadapter zum Eindrücken in den Flaschenhals ein. Dies müssen Sie nur beim ersten Öffnen der Flasche tun. Der Adapter kann danach zur weiteren Verwendung in der Flasche bleiben.



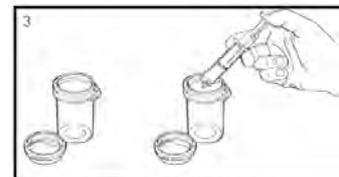
Schritt 2

- Dann setzen Sie die Spitze der Dosierspritze in die Mitte der Flaschenöffnung ein und drücken Sie sie fest nach unten.
- Halten Sie die Flasche und die Spritze mit einer Hand fest und ziehen Sie mit der anderen Hand die vorgeschriebene Dosis auf, indem Sie den Kolben der Spritze nach oben ziehen. HINWEIS: Das Arzneimittel fließt nur dann in die Spritze, wenn Sie die Flasche aufrecht halten.



Schritt 3

- Ziehen Sie die Spritze aus der Flaschenöffnung heraus.
- Entleeren Sie das Arzneimittel aus der Spritze in einen der mitgelieferten Messbecher, indem Sie auf den Kolben der Spritze drücken. Wiederholen Sie diese Schritte für den zweiten Messbecher.
- Geben Sie anschließend etwa 60 ml Wasser in jeden Messbecher (60 ml entsprechen etwa 4 Esslöffel Wasser).



Schritt 4

- Setzen Sie die mitgelieferten Verschlüsse auf die Messbecher und drehen Sie jeden Verschluss im Uhrzeigersinn (d. h. nach rechts), bis er hörbar einrastet und kindergesichert verschlossen ist (Achtung: Da der Messbecher-Verschluss wiederverschließbar ist, ist erst nach dem Ertönen des klickenden Geräusches sichergestellt, dass er kindergesichert verschlossen ist.).
- Spülen Sie die Spritze mit Wasser aus.



- Unmittelbar vor dem Schlafengehen:
 - Erwachsene sollten die zweite Dosis neben ihr Bett stellen.
 - Die Eltern/Betreuer von Jugendlichen und Kindern ab 7 Jahren sollten die zweite Dosis nicht neben dem Bett des Jugendlichen/Kindes oder in deren direkter Reichweite stehen lassen.
 - Möglicherweise müssen Sie einen Wecker stellen, damit Sie aufwachen, um Ihre zweite Dosis einzunehmen. Dies darf nicht eher als 2½ Stunden und nicht später als 4 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis geschehen.

Dann:

- Öffnen Sie den Verschluss des ersten Messbechers, indem Sie den kindergesicherten Verschluss nach unten drücken und den Verschluss gegen den Uhrzeigersinn (d. h. nach links) drehen.
- Trinken Sie die ganze erste Dosis im Bett sitzend; danach verschließen Sie den Messbecher wieder und legen Sie sich dann sofort hin. Kindern, die zwischen 8 und 12 Stunden schlafen, kann die erste Dosis verabreicht werden, nachdem sie 1–2 Stunden geschlafen haben.
- Wenn Sie 2½ bis 4 Stunden später aufwachen beziehungsweise das Kind wecken, öffnen Sie den Verschluss des zweiten Messbechers. Im Bett sitzend wird die ganze zweite Dosis getrunken. Verschließen Sie den zweiten Becher wieder und legen Sie sich dann sofort wieder hin, um weiterzuschlafen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Xyrem zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Xyrem eingenommen haben, als Sie sollten

Zu den Symptomen einer Überdosis von Xyrem können Erregung, Verwirrtheit, Bewegungsstörungen, Beeinträchtigung der Atmung, verschwommenes Sehen, starkes Schwitzen, Kopfschmerzen, Erbrechen und ein vermindertes Bewusstsein bis hin zum Koma und Anfall, übermäßiger Durst, Muskelkrämpfe und Schwäche gehören. Wenn Sie mehr Xyrem eingenommen haben, als Sie sollten, oder es versehentlich eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an den medizinischen Notfalldienst. Nehmen Sie die beschriftete Arzneimittelflasche mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie die Einnahme von Xyrem vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme der ersten Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald es Ihnen wieder einfällt, und setzen Sie die Einnahme dann wie vorher fort. Wenn Sie die zweite Dosis vergessen haben, überspringen Sie diese Dosis und nehmen Sie Xyrem erst wieder am nächsten Abend ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis wieder auszugleichen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie Xyrem eingenommen haben

Wenn Zweifel bezüglich der Gabe einer Dosis bestehen, sollte keine weitere Dosis verabreicht werden, um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren.

Wenn Sie die Einnahme von Xyrem abbrechen

Sie müssen Xyrem so lange einnehmen, wie der Arzt es Ihnen verordnet hat. Es könnte vorkommen, dass Ihre Kataplexie-Attacken wiederkehren, wenn Sie die Einnahme des Arzneimittels abbrechen, und dass Sie Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Angstzustände, Schwindel, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen und abnormes Denken bei sich beobachten.

Wenn Sie die Xyrem-Einnahme für mehr als 14 aufeinanderfolgende Tage ausgesetzt haben, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen, da die Wiederaufnahme der Xyrem-Einnahme mit einer verringerten Dosis begonnen werden sollte.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese sind normalerweise leicht bis mäßig stark.

Erwachsene - die häufigsten in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen

(bei 10 % bis 20 % der Patienten):

- Schwindel
- Übelkeit
- Kopfschmerzen.

Wenn bei Ihnen irgendwelche dieser Nebenwirkungen auftreten, **informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

Kinder und Jugendliche - die häufigsten in einer klinischen Studie beobachteten Nebenwirkungen:

- Bettnässen (18,3 %)
- Übelkeit (12,5 %)
- Erbrechen (8,7 %)
- Gewichtsabnahme (8,7 %)
- Verminderter Appetit (6,7 %)
- Kopfschmerzen (5,8 %)
- Schwindel (5,8 %)
- Selbsttötungsgedanken (1 %)
- Geistiges Unwohlsein (Verlust des Kontakts zur Realität) (1 %)

Wenn bei Ihnen irgendwelche der oben aufgeführten Nebenwirkungen auftreten, **informieren Sie sofort Ihren Arzt**

Die Nebenwirkungen bei Erwachsenen sind dieselben wie bei Kindern. Wenn bei Ihnen irgendwelche der unten aufgeführten Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie sofort Ihren Arzt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit
- Schwindel
- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schlafstörungen einschließlich Schlaflosigkeit, abnorme Träume, Schlafflähmung, Schläfrigkeit, Albträume, Schlafwandeln, Bettnässen, exzessive Tagesschläfrigkeit, Einschlafschwierigkeiten während der Nacht
- Gefühl des Betrunkenseins, Zittern, Verwirrtheit/Desorientiertheit, verschwommenes Sehen, Gleichgewichtsstörung, Sturz, Drehschwindel (Vertigo)
- Spüren des Herzschlags, erhöhter Blutdruck, Kurzatmigkeit
- Erbrechen, Magenschmerzen, Durchfall
- Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsverlust
- Schwäche, Müdigkeit, dämpfende Wirkung (Sedierung)
- Schwitzen
- Depression
- Muskelkrämpfe, Schwellung
- Gelenk- und Rückenschmerzen
- Aufmerksamkeitsstörung, gestörte Empfindlichkeit insbesondere auf Berührungen, abnorme Berührungsempfindungen, abnormer Geschmackssinn
- Angst, Nervosität
- Harninkontinenz
- Schnarchen, verstopfte Nase

- Ausschlag
- Entzündung der Nasennebenhöhlen, Entzündung von Nase und Hals

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Psychose (eine psychische Störung, die Halluzinationen, unzusammenhängendes Sprechen oder planloses und aufgeregtes Verhalten einschließen kann)
- Paranoia, abnormes Denken, Halluzinationen, Erregtheit, Suizidversuch
- Einschlafschwierigkeiten, unruhige Beine (Restless Legs)
- Vergesslichkeit
- Myoklonus (unwillkürliche Kontraktion der Muskeln)
- Unwillkürlicher Durchgang von Kot
- Überempfindlichkeit

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Krampfanfall (Konvulsion)
- Verminderte Atemtiefe oder Atemfrequenz, kurzer Atemstillstand während des Schlafs
- Nesselsucht
- Selbsttötungsgedanken, Wahnvorstellungen, Gedanken, gewalttätige Taten zu begehen (einschließlich der Verletzung anderer)
- Reizbarkeit, Aggression
- Euphorische Stimmung
- Panikattacken
- Manie / bipolare Störung
- Mundtrockenheit, Austrocknung des Körpers (Dehydratation)
- Schwellung des Gesichts (Angioödem)
- Bruxismus (Zähneknirschen und Kieferpressen)
- Pollakisurie / verstärkter Harndrang (häufiges Wasserlassen)
- Tinnitus (Geräusch in den Ohren wie Klingeln und Sausen)
- Schlafbezogene Essstörung
- Gesteigerter Appetit
- Bewusstlosigkeit
- Dyskinesie (z. B. abnorme, unkontrollierte Bewegungen der Gliedmaßen)
- Schuppen
- Gesteigerter Sexualtrieb
- Nykturie (vermehrtes nächtliches Wasserlassen)
- Erstickungsgefühl

Wenn bei Ihnen irgendwelche der oben aufgeführten Nebenwirkungen auftreten, **informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xyrem aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach Verdünnung in den Messbechern sollte die Zubereitung innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden.

Wurde eine Flasche Xyrem einmal von Ihnen geöffnet, so sollten Sie den nicht benötigten Inhalt 90 Tage nach Anbruch entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xyrem enthält

- Der Wirkstoff ist 4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat). Jeder Milliliter enthält 500 mg 4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat).
- Die sonstigen Bestandteile sind gereinigtes Wasser, Äpfelsäure und Natriumhydroxid.

Wie Xyrem aussieht und Inhalt der Packung

Xyrem ist in einer bernsteinfarbenen 240 ml Kunststoffflasche, die 180 ml Lösung zum Einnehmen enthält und mit einer kindersicheren Verschlusskappe verschlossen ist, erhältlich. Die Flasche wird mit einer Folienversiegelung aus Kunststoff ausgeliefert, die sich auf dem Flaschenhals unterhalb der Verschlusskappe befindet. Jede Packung enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter zum Eindrücken, eine Dosierspritze aus Kunststoff und zwei Messbecher mit kindergesichertem Verschluss.

Xyrem ist eine klare bis leicht opaleszierende Lösung.

Pharmazeutischer Unternehmer

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brüssel, Belgien

Hersteller

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

Sie sollten von Ihrem Arzt ein Xyrem-Informationspaket erhalten haben, das eine Broschüre mit Anweisungen zur Einnahme des Arzneimittels, einen Informationsbogen mit häufig gestellten Fragen von Patienten und eine Patientenkarte beinhaltet.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: +40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/ Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{Monat JJJJ}>

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

< ----->