

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xyrem 500 mg/ml drank

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Iedere ml drank bevat 500 mg natriumoxybaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Drank.

De drank is helder tot licht opalescent.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van narcolepsie met kataplexie bij volwassen patiënten.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient te worden gestart door een gekwalificeerde specialist in de behandeling van slaapstoornissen en dient onder diens begeleiding te blijven.

#### Dosering

De aanbevolen begin dosis is 4,5 g natriumoxybaat per dag verdeeld over twee gelijke doses van 2,25 g/dosis. Het effect van de dosis dient te worden afgesteld op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4) tot maximaal 9 g/dag, verdeeld over twee gelijke doses van 4,5 g/dosis, door de dosis naar boven of naar beneden bij te stellen in stappen van 1,5 g/dag (d.w.z. 0,75 g/dosis). Er wordt een periode van minimaal één tot twee weken tussen de dosisverhogingen aangeraden. De dosis van 9 g/dag dient niet te worden overschreden, vanwege het mogelijke optreden van ernstige symptomen bij doses van 18 g/dag of meer (zie rubriek 4.4).

Enmalige doses van 4,5 g dienen niet te worden gegeven, tenzij de patiënt hieraan voorafgaand op dit doseringsniveau was ingesteld.

Als natriumoxybaat en valproaat gelijktijdig worden gebruikt (zie rubriek 4.5), wordt aanbevolen de dosis natriumoxybaat met 20% te verlagen. De aanbevolen begin dosis voor natriumoxybaat, in geval van gelijktijdig gebruik met valproaat, is 3,6 g per nacht, oraal toegediend via twee gelijk verdeelde doses van ongeveer 1,8 g. Indien gelijktijdig gebruik gerechtvaardigd is, dienen de patiëntenrespons en verdraagbaarheid gecontroleerd te worden en de dosis dient overeenkomstig aangepast te worden (zie rubriek 4.4).

#### Stopzetting van de behandeling met Xyrem

De effecten van stopzetting van de behandeling met natriumoxybaat zijn niet systematisch beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken (zie rubriek 4.4).

Indien de patiënt gedurende meer dan 14 opeenvolgende dagen stopt met het gebruik van dit middel, dient het hervatten van de behandeling met de laagste dosis te gebeuren.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Oudere patiënten dienen bij het innemen van natriumoxybaat nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van een gestoorde motorische en/of cognitieve functie (zie rubriek 4.4).

#### *Leverfunctiestoornis*

De begintosis dient te worden gehalveerd bij alle patiënten met een leverfunctiestoornis en de respons op dosisverhogingen dient nauwlettend te worden geobserveerd (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Alle patiënten met een gestoorde nierfunctie dienen een dieetadvies te overwegen om hun inname van natrium te verminderen (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van natriumoxybaat bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Xyrem dient oraal te worden ingenomen bij het slapengaan en vervolgens weer 2,5 tot 4 uur later. Het wordt aangeraden beide doses Xyrem op hetzelfde tijdstip voor het naar bed gaan te bereiden. Xyrem wordt geleverd met een doseerspuit voorzien van schaalverdeling en twee maatbekertjes van 90 ml voorzien van kindveilige doppen. Vóór inname moet iedere afgemeten dosis Xyrem in het maatbekertje gegoten en verdund worden met 60 ml water. Aangezien voedselinname de biologische beschikbaarheid van natriumoxybaat aanzienlijk vermindert, dienen patiënten hun avondeten ten minste enkele uren (2-3 uur) vóór het innemen van de eerste dosis Xyrem bij het slapengaan, te nuttigen. Patiënten dienen altijd even veel tijd te laten tussen de maaltijd en de eerste dosisinname. Doses dienen binnen 24 uur na bereiding te worden ingenomen of anders weggegooid te worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een ernstige depressie.

Patiënten met succinaat semialdehyde dehydrogenase (SSADH-)deficiëntie.

Patiënten die worden behandeld met opiaten of barbituraten.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

**Xyrem heeft het potentieel om een ademhalingsdepressie te veroorzaken.**

#### Ademhalings- en CZS-depressie

Natriumoxybaat heeft ook het potentieel om ademhalingsdepressie te veroorzaken. Bij een vastende gezonde proefpersoon werden na een eenmalige inname van 4,5 g (tweemaal de aanbevolen begintosis) apneu en ademhalingsdepressie waargenomen. Patiënten dient gevraagd te worden naar tekenen van een depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS) of de ademhaling. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een onderliggende ademhalingsstoornis. Vanwege het hoger risico op slaapapneu dienen patiënten met een BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> tijdens het gebruik van natriumoxybaat nauwlettend te worden gecontroleerd.

Circa 80% van de patiënten die tijdens klinische onderzoeken natriumoxybaat kregen, bleven CZS-stimulerende middelen gebruiken. Of dit de ademhaling 's nachts beïnvloedde, is niet bekend. Voordat de dosis natriumoxybaat wordt verhoogd (zie rubriek 4.2), dienen de voorschrijvende artsen zich ervan bewust te zijn dat slaapapneu voorkomt bij maximaal 50% van de patiënten met narcolepsie.

- *Benzodiazepines*

Gezien het mogelijk verhoogd risico op ademhalingsdepressie dient het gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en natriumoxybaat vermeden te worden.

- *Alcohol en CZS-depressiva*  
Het gecombineerd gebruik van alcohol, of enig ander CZS-depressief geneesmiddel, met natriumoxybaat kan resulteren in een versterking van de CZS-depressieve effecten van natriumoxybaat evenals in een verhoogd risico op ademhalingsdepressie. Daarom dienen patiënten gewaarschuwd te worden voor het gebruik van alcohol in combinatie met natriumoxybaat.
- *Gammahydroxybutyraat (GHB) dehydrogenaseremmers*  
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met valproaat of andere GHB-dehydrogenaseremmers, aangezien farmacokinetische en farmacodynamische interacties waargenomen werden bij gelijktijdige toediening van natriumoxybaat met valproaat (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik gerechtvaardigd is, moet een aanpassing van de dosis overwogen worden (zie rubriek 4.2). Daarenboven dienen de patiëntenrespons en verdraagbaarheid nauwkeurig gecontroleerd te worden en de dosis dient overeenkomstig aangepast te worden.
- *Topiramaat*  
Geval(len) van coma en verhoogde GHB-plasmaconcentraties zijn klinisch geobserveerd na gelijktijdige toediening van natriumoxybaat en topiramaat. Patiënten moeten daarom gewaarschuwd worden voor het gebruik van topiramaat in combinatie met natriumoxybaat (zie rubriek 4.5).

#### Misbruikpotentieel en afhankelijkheid

Natriumoxybaat, net als het natriumzout van GHB, is een werkzame stof met een CZS-depressieve werking en met een zeer bekend misbruikpotentieel. Voorafgaand aan de behandeling dienen arts en patiënten te beoordelen op een voorgeschiedenis van of vatbaarheid voor drugsmisbruik. Patiënten dienen routinematig te worden gecontroleerd en in geval van vermoedelijk misbruik dient de behandeling met natriumoxybaat te worden stopgezet.

Er zijn gevallen van verslaving gerapporteerd na illegaal gebruik van GHB in frequent herhaalde doses (18 tot 250 g/dag) die boven het therapeutische dosisbereik liggen. Hoewel het niet duidelijk aangetoond is dat verslaving kan optreden bij patiënten die natriumoxybaat in therapeutische doses nemen, kan deze mogelijkheid niet worden uitgesloten.

#### Patiënten met porfyrie

Natriumoxybaat wordt onveilig geacht bij patiënten met porfyrie, aangezien bij dieren of *in-vitro*-systemen werd aangetoond dat het porphyrogeen is.

#### Neuropsychiatrische voorvallen

Patiënten kunnen verward raken tijdens de behandeling met natriumoxybaat. Als dit gebeurt, dienen zij volledig te worden geëvalueerd en dient een gepaste interventie op individuele basis te worden overwogen. Andere neuropsychiatrische voorvallen omvatten angst, psychose, paranoia, hallucinaties en agitatie. Het optreden van denkstoornissen waaronder gedachten om gewelddadige feiten te plegen (waaronder anderen letsels toebrengen) en/of abnormaal gedrag, wanneer patiënten worden behandeld met natriumoxybaat, vereist een zorgvuldige en onmiddellijke evaluatie.

Het optreden van depressie wanneer patiënten worden behandeld met natriumoxybaat, vereist een zorgvuldige en onmiddellijke evaluatie. Patiënten met een depressieve aandoening en/of suïcidepoging in hun anamnese, dienen extra nauwlettend te worden geobserveerd wat betreft het optreden van depressieve symptomen tijdens het gebruik van natriumoxybaat. Het gebruik van Xyrem is gecontra-indiceerd bij een ernstige depressie (zie rubriek 4.3).

Als een patiënt last krijgt van urine- of faecesincontinentie tijdens de therapie met natriumoxybaat, dient de voorschrijvende arts vervolgonderzoeken te overwegen om onderliggende etiologieën uit te sluiten.

Er is melding gemaakt van slaapwandelen bij patiënten die in klinische onderzoeken met natriumoxybaat werden behandeld. Het is onduidelijk of sommige of al deze aanvallen overeenkomen met echt somnambulisme (een parasomnia die zich voordoet tijdens de non-REM-slaap) of met een andere specifieke medische aandoening. Het risico op letsels of zelfbeschadiging dient in gedachten te worden gehouden bij iedere patiënt met slaapwandelen. Daarom dienen de aanvallen van slaapwandelen volledig te worden geëvalueerd en dienen passende interventies te worden overwogen.

#### Gebruik van natrium

Patiënten die natriumoxybaat gebruiken, hebben een extra dagelijkse inname van natrium die varieert van 0,82 g (voor een dosis Xyrem van 4,5 g/dag) tot 1,6 g (voor een dosis Xyrem van 9 g/dag). Bij de behandeling van patiënten met hartfalen, hypertensie of verminderde nierfunctie dient een dieetadvies te worden overwogen om de inname van natrium te verminderen (zie rubriek 4.2).

#### Ouderen

Er is zeer beperkte ervaring met natriumoxybaat bij ouderen. Daarom dienen oudere patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van een gestoorde motorische en/of cognitieve functie bij het innemen van natriumoxybaat.

#### Patiënten met epilepsie

Bij patiënten die werden behandeld met natriumoxybaat zijn convulsies waargenomen. Bij patiënten met epilepsie is de veiligheid en werkzaamheid van natriumoxybaat niet vastgesteld en daarom wordt het gebruik ervan niet aangeraden.

#### Terugslag met tegenovergestelde effecten en onttrekkingssyndroom

De effecten van stopzetting van de behandeling met natriumoxybaat zijn niet systematisch beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken. Bij sommige patiënten kan kataplexie met een grotere frequentie terugkomen na het stopzetten van de therapie met natriumoxybaat; dit kan echter te wijten zijn aan de normale variabiliteit van de ziekte. Hoewel de ervaring in klinische onderzoeken met natriumoxybaat bij narcolepsie-/kataplexiepatiënten in therapeutische doses geen duidelijk bewijs aantoonde van een onttrekkingssyndroom, werden in zeldzame gevallen voorvallen als slapeeloosheid, hoofdpijn, angstgevoelens, duizeligheid, slaapstoornis, slaperigheid, hallucinatie en psychotische stoornissen waargenomen na het stopzetten van de behandeling met GHB.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van alcohol met natriumoxybaat kan de CZS-depressieve werking van natriumoxybaat versterken. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor het gebruik van alcoholische dranken in combinatie met natriumoxybaat.

Natriumoxybaat dient niet worden gebruikt in combinatie met kalmerende hypnotica of andere CZS-depressiva.

#### *Kalmerende hypnotica*

Onderzoeken bij gezonde volwassenen naar de geneesmiddelinteracties van natriumoxybaat (eenmalige dosis van 2,25 g) en lorazepam (eenmalige dosis van 2 mg) en zolpidem tartraat (eenmalige dosis van 5 mg) toonden geen farmacokinetische interacties aan. Na gelijktijdige toediening van natriumoxybaat (2,25 g) en lorazepam (2 mg) werd toegenomen slaperigheid waargenomen. De farmacodynamische interactie met zolpidem is niet vastgesteld. Wanneer hogere doses natriumoxybaat tot en met 9 g/dag worden gecombineerd met hogere doses hypnotica (binnen het aanbevolen doseringsbereik) kunnen farmacodynamische interacties, die verband houden met verschijnselen van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel en/of ademhalingsdepressie, niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

#### *Tramadol*

Onderzoek bij gezonde volwassenen naar de geneesmiddelinteractie van natriumoxybaat (eenmalige dosis van 2,25 g) en tramadol (eenmalige dosis van 100 mg) toonde geen farmacokinetische/farmacodynamische interactie aan. Wanneer hogere doses natriumoxybaat tot en met 9 g/dag worden gecombineerd met hogere doses opiaten (binnen het aanbevolen doseringsbereik) kunnen farmacodynamische interacties, die verband

houden met verschijnselen van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel en/of ademhalingsdepressie, niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

#### *Antidepressiva*

Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties bij gezonde volwassenen toonden geen farmacokinetische interacties aan tussen natriumoxybaat (eenmalige dosis van 2,25 g) en de antidepressiva protriptyline hydrochloride (eenmalige dosis van 10 mg) en duloxetine (60 mg tijdens steady state). Wanneer eenmalige doses van alleen natriumoxybaat (2,25 g) werden vergeleken met natriumoxybaat (2,25 g) in combinatie met duloxetine (60 mg tijdens steady state), werden geen bijkomende effecten op de slaperigheid waargenomen. Antidepressiva zijn gebruikt bij de behandeling van kataplexie. Een mogelijk additief effect van antidepressiva en natriumoxybaat kan niet worden uitgesloten. Wanneer natriumoxybaat gelijktijdig wordt toegediend met tricyclische antidepressiva neemt de kans op bijwerkingen toe.

#### *Modafinil*

Onderzoek naar geneesmiddelinteracties bij gezonde volwassenen toonde geen farmacokinetische interactie aan tussen natriumoxybaat (eenmalige dosis van 4,5 g) en modafinil (eenmalige dosis van 200 mg). Natriumoxybaat werd gelijktijdig toegediend met CZS-stimulerende middelen bij circa 80% van de patiënten in klinische onderzoeken rond narcolepsie. Of dit de ademhaling 's nachts beïnvloedde, is niet bekend.

#### *Omeprazole*

Gelijktijdige toediening van omeprazole heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van natriumoxybaat. De dosis natriumoxybaat hoeft daarom niet te worden aangepast, wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend met protonpompremmers.

#### *Ibuprofen*

Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties bij gezonde volwassenen toonden geen farmacokinetische interacties aan tussen natriumoxybaat en ibuprofen.

#### *Diclofenac*

Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties bij gezonde volwassenen toonden geen farmacokinetische interacties aan tussen natriumoxybaat en diclofenac. Gelijktijdige toediening van natriumoxybaat en diclofenac bij gezonde vrijwilligers verminderde stoornissen in de aandacht die waren veroorzaakt door de toediening van enkel Xyrem, gemeten met behulp van psychometrische tests.

#### *GHB-dehydrogenaseremmers*

Aangezien natriumoxybaat gemetaboliseerd wordt door GHB-dehydrogenase is er een mogelijk risico op interactie met geneesmiddelen die dit enzym stimuleren of remmen (bijvoorbeeld valproaat, fenytoïne of ethosuximide) (zie rubriek 4.4).

De gelijktijdige toediening van natriumoxybaat (6 g per dag) en valproaat (1250 mg per dag) resulteerde in een verhoging van de systemische blootstelling aan natriumoxybaat met ongeveer 25% en geen significante verandering in  $C_{max}$ . Er werd geen effect op de farmacokinetiek van valproaat waargenomen. De resulterende farmacodynamische effecten, inclusief verhoogde stoornis in de cognitieve functie en slaperigheid, waren groter bij gelijktijdige toediening dan die waargenomen bij de toediening van elk geneesmiddel afzonderlijk. Indien gelijktijdig gebruik gerechtvaardigd is, dienen de patiëntenrespons en de verdraagbaarheid gecontroleerd te worden en de dosis indien nodig aangepast (zie rubriek 4.2).

#### *Topiramaat*

Mogelijke farmacodynamische en farmacokinetische interacties kunnen niet uitgesloten worden wanneer natriumoxybaat gelijktijdig gebruikt wordt met topiramaat, aangezien klinische geval(len) van coma en verhoogde GHB-plasmaconcentraties gemeld werden bij een of meer patiënten die gelijktijdig met natriumoxybaat en topiramaat behandeld werden (zie rubriek 4.4).

*In-vitro*-onderzoeken met gepoolde humane levermicrosomen duiden erop dat natriumoxybaat geen significant remmende werking heeft op de activiteiten van de humane iso-enzymen (zie rubriek 5.2).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Onderzoek bij dieren wijst geen teratogeniciteit uit, maar zowel in studies met ratten als konijnen werd embryonale letaliteit gezien (zie rubriek 5.3).

Gegevens van een beperkt aantal zwangere vrouwen, blootgesteld in het eerste trimester van de zwangerschap, duiden op een mogelijk toegenomen risico op spontane abortus. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Beperkte gegevens afkomstig uit het tweede en derde trimester van zwangere patiënten duiden niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit van natriumoxybaat.

Natriumoxybaat wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Natriumoxybaat en/of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Veranderingen in slaappatronen werden waargenomen bij kinderen die borstvoeding kregen van moeders die er aan werden blootgesteld, hetgeen consistent zou kunnen zijn met de effecten van natriumoxybaat op het zenuwstelsel. Natriumoxybaat mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van natriumoxybaat op de vruchtbaarheid. Studies bij mannelijke en vrouwelijke ratten die blootgesteld werden aan doses GHB van maximaal 1000 mg/kg/dag, hebben geen schadelijk effect op de vruchtbaarheid aangetoond.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Natriumoxybaat heeft een belangrijke invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Gedurende tenminste 6 uur na het innemen van natriumoxybaat mogen patiënten geen activiteiten ondernemen die volledige geestelijke alertheid of motorische coördinatie vereisen, zoals het bedienen van machines of besturen van voertuigen.

Wanneer patiënten voor het eerst beginnen met het innemen van natriumoxybaat, moeten zij uiterst voorzichtig zijn met het besturen van een voertuig, het bedienen van zware machines of het uitvoeren van andere taken die gevaarlijk kunnen zijn of volledige geestelijke alertheid vereisen, totdat zij weten of dit geneesmiddel de volgende dag nog steeds enige invloed op hen heeft.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die bij 10% tot 20% van de patiënten werden gerapporteerd, zijn duizeligheid, misselijkheid en hoofdpijn. De meest ernstige bijwerkingen zijn zelfmoordpoging, psychose, ademhalingsdepressie en convulsie.

De veiligheid en werkzaamheid van natriumoxybaat voor de behandeling van narcolepsiesymptomen is vastgesteld in vier multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met parallelle groepen bij patiënten met narcolepsie met kataplexie, met uitzondering van één studie waarbij kataplexie niet vereist was voor deelname aan het onderzoek. Twee Fase 3 en één Fase 2 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met parallelle groepen werden uitgevoerd om de indicatie van natriumoxybaat voor fibromyalgie vast te stellen. Daarnaast werden gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde crossover onderzoeken naar geneesmiddelinteracties met ibuprofen, diclofenac en valproaat uitgevoerd bij gezonde proefpersonen, waarvan een samenvatting staat in rubriek 4.5.

Naast de bijwerkingen die gerapporteerd werden tijdens klinische studies, werden er ook bijwerkingen tijdens de post-marketingervaring gemeld. Het is niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie van hun incidentie in de te behandelen populatie.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse.

Schatting van de frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen in afnemende ernst weergegeven.

### Infecties en parasitaire aandoeningen

*Vaak:* nasofaryngitis, sinusitis

### Immuunsysteemaandoeningen

*Soms:* overgevoeligheid

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Vaak:* anorexia, verminderde eetlust

*Niet bekend:* dehydratie, gestimuleerde eetlust

### Psychische stoornissen

*Vaak:* depressie, kataplexie, angst, abnormale dromen, verwardheidstoestand, desoriëntatie, nachtmerries, slaapwandelen, slaapstoornis, slapeloosheid, doorslaapstoornis, nervositeit

*Soms:* zelfmoordpoging, psychose, paranoia, hallucinatie, abnormale gedachten, agitatie, moeilijk inslapen

*Niet bekend:* zelfmoordgedachten, moordgedachte, agressie, euforische gemoedstoestand, slaapgerelateerde eetstoornis, paniekaanval, manische en bipolaire stoornis, waanstoornis, bruxisme, prikkelbaarheid en verhoogd libido

### Zenuwstelselaandoeningen

*Zeer vaak:* duizeligheid, hoofdpijn

*Vaak:* slaapverlamming, somnolentie, tremor, evenwichtsstoornis, aandachtsstoornis, hypo-esthesie, paresthesie, sedatie, dysgeusie

*Soms:* myoclonie, amnesie, restless legs syndroom

*Niet bekend:* convulsie, bewustzijnsverlies, dyskinesie

### Oogaandoeningen

*Vaak:* wazig zien

### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

*Vaak:* vertigo

*Niet bekend:* tinnitus

### Hartaandoeningen

*Vaak:* hartkloppingen

### Bloedvataandoeningen

*Vaak:* hypertensie

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Vaak:* dyspnoe, snurken, verstopte neus

*Niet bekend:* ademhalingsdepressie, slaapapneu

### Maagdarmstelselaandoeningen

*Zeer vaak:* misselijkheid (frequentie is hoger bij vrouwen dan bij mannen)

*Vaak:* braken, diarree, pijn in de bovenbuik

*Soms:* faecesincontinentie

*Niet bekend:* droge mond



#### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Vaak:* hyperhidrose, huiduitslag

*Niet bekend:* urticaria, angio-oedeem, seborrhoea

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

*Vaak:* artralgie, spierspasmen, rugpijn

#### Nier- en urinewegaandoeningen

*Vaak:* enuresis nocturna, urine-incontinentie

*Niet bekend:* pollakisurie, dringende urinelozing, nocturie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Vaak:* asthenie, vermoeidheid, dronken gevoel, perifeer oedeem

#### Onderzoeken

*Vaak:* verhoogde bloeddruk, gewichtsverlies

#### Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

*Vaak:* vallen

#### Omschrijving bijzondere bijwerkingen

Bij sommige patiënten kan kataplexie met een grotere frequentie terugkomen na het stopzetten van de therapie met natriumoxybaat; dit kan echter te wijten zijn aan de normale variabiliteit van de ziekte. Hoewel de ervaring in klinische onderzoeken met natriumoxybaat bij narcolepsie-/kataplexiepatiënten in therapeutische doses geen duidelijk bewijs aantoonde van een ontwenningssyndroom, werden in zeldzame gevallen bijwerkingen als slaperigheid, hoofdpijn, angstgevoelens, duizeligheid, slaapstoornis, slaperigheid, hallucinatie en psychotische stoornissen waargenomen na het stopzetten van de behandeling met GHB.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden **via** het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Informatie over tekenen en symptomen in samenhang met een overdosis natriumoxybaat is beperkt. De meeste gegevens komen voort uit het illegale gebruik van GHB. Natriumoxybaat is het natriumzout van GHB. Voorvallen in samenhang met een ontwenningssyndroom zijn waargenomen buiten het therapeutische bereik.

#### Symptomen

Patiënten hebben diverse gradaties van verlaagd bewustzijn vertoond die snel kunnen fluctueren tussen een verwarde, geagiteerde strijdlustige staat met ataxie en coma. Braken (zelfs bij gestoord bewustzijn), diaforese, hoofdpijn en gestoorde psychomotorische vaardigheden kunnen worden waargenomen. Er is melding gemaakt van wazig zien. Een toenemende diepte van de coma is waargenomen bij hogere doses. Er is melding gemaakt van myoclonie en tonisch-clonische aanvallen. Er is melding gemaakt van compromittering in de snelheid en diepte van de ademhaling en van levensbedreigende ademhalingsdepressie, die intubatie en ventilatie noodzakelijk maakte. Cheyne-Stokes ademhaling en apnoe zijn waargenomen. Bewusteloosheid kan gepaard gaan met bradycardie en hypothermie, evenals spierhypotonie, echter de peesreflexen blijven intact. Bradycardie reageert goed op intraveneuze toediening van atropine.

#### Behandeling

Een maagspoeling kan worden overwogen, als het vermoeden van gelijktijdig ingenomen middelen bestaat. Aangezien braken kan voorkomen in combinatie met een gestoord bewustzijn, kan een juiste houding

(liggend op de linkerzij) en bescherming van de luchtweg door intubatie gerechtvaardigd zijn. Hoewel bij patiënten in diepe coma de kokhalsreflex afwezig kan zijn, kunnen zelfs bewusteloze patiënten zich verzetten tegen intubatie en dient een snel opeenvolgende inductie (zonder het gebruik van een sedativum) te worden overwogen.

Van toediening van flumazenil kan geen omkering van de CZS-depressieve werking van natriumoxybaat worden verwacht. Er is onvoldoende bewijs om het gebruik van naloxone aan te bevelen bij de behandeling van overdosering met GHB. Het gebruik van hemodialyse en andere vormen van extracorporele geneesmiddelverwijdering is niet onderzocht bij een overdosis natriumoxybaat. Echter, vanwege het snelle metabolisme van natriumoxybaat zijn deze maatregelen niet gerechtvaardigd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige middelen voor het centraal zenuwstelsel, ATC-code: N07XX04.

Natriumoxybaat is een CZS-depressivum dat bij patiënten met narcolepsie buitengewone slaperigheid overdag en kataplexie vermindert en de architectuur van de slaap verbetert, waardoor de gefragmenteerde nachtelijke slaap vermindert. Het precieze mechanisme waardoor natriumoxybaat een effect heeft is niet bekend. Men denkt echter dat natriumoxybaat werkt door de slaap met langzame (delta) golven te bevorderen en de nachtslaap te versterken. Wanneer natriumoxybaat wordt toegediend vóór de nachtrust, worden de fasen 3 en 4 van de slaap en de slaaplententie verhoogd, terwijl de frequentie van SOREMP's (sleep onset REM-perioden) wordt verminderd. Andere mechanismen, die tot nu toe nog niet zijn opgehelderd, kunnen er ook bij betrokken zijn. In de database van het klinisch onderzoek bleef meer dan 80% van de patiënten gelijktijdig stimulerende middelen gebruiken.

De werkzaamheid van natriumoxybaat voor de behandeling van symptomen van narcolepsie is vastgesteld in vier multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met parallele groepen (Onderzoeken 1, 2, 3 en 4) bij patiënten met narcolepsie met kataplexie, met uitzondering van onderzoek 2, waarbij kataplexie niet vereist was voor deelname aan het onderzoek. Gelijktijdig gebruik van stimulerende middelen was in alle onderzoeken toegestaan (behalve tijdens de periode van actieve behandeling in onderzoek 2); het gebruik van antidepressiva werd in alle onderzoeken, met uitzondering van onderzoek 2, stopgezet voordat de actieve behandeling begon. In elk onderzoek werd de dagelijkse dosis over twee gelijke doses verdeeld. 's Avonds werd de eerste dosis ingenomen bij het naar bed gaan, de tweede dosis werd 2,5 tot 4 uur later ingenomen.

**Tabel 1** Overzicht van klinische onderzoeken waarin natriumoxybaat werd gebruikt voor de behandeling van narcolepsie

Onderzoek	Primaire werkzaamheid	N=	Secundaire werkzaamheid	Duur	Actieve behandeling en dosis (g/d)
Onderzoek 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Slaaparchitectuur/ Kataplexie/Naps/FOSQ	8 weken	Xyrem 4,5 - 9
Onderzoek 2	EDS (MWT)	231	Slaaparchitectuur/ ESS/CGIc/Naps	8 weken	Xyrem 6 - 9 Modafinil 200 - 600 mg
Onderzoek 3	Kataplexie	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 weken	Xyrem 3 - 9
Onderzoek 4	Kataplexie	55	Geen	4 weken	Xyrem 3 - 9

EDS – Excessive daytime sleepiness; ESS – Epworth Sleepiness Scale; MWT – Maintenance of Wakefulness Test; Naps – aantal onbedoelde slaapjes overdag; CGIc – Clinical Global Impression of Change; FOSQ – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

Aan onderzoek 1 namen, met een instelperiode van 1 week, 246 patiënten met narcolepsie deel. De primaire parameter voor vaststelling van de werkzaamheid was de verandering in buitengewone slaperigheid overdag, gemeten met behulp van de Epworth Sleepiness Scale (ESS), en de verandering in de totale ernst van de narcolepsieverschijnselen bij de patiënt, door de onderzoeker gemeten met behulp van de Clinical Global Impression of Change (CGI-c).

**Tabel 2 ESS-overzicht in Onderzoek 1**

<b>Epworth Sleepiness Scale (ESS; bereik 0-24)</b>				
Dosisgroep [g/d (n)]	Basislijn	Eindpunt	Mediane verandering t.o.v. basislijn	Verandering t.o.v. basislijn vergeleken met placebo (p-waarde)
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

**Tabel 3 CGI-c-overzicht in Onderzoek 1**

<b>Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)</b>		
Dosisgroep [g/d (n)]	Responders* N (%)	Verandering t.o.v. basislijn vergeleken met placebo (p-waarde)
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

\* De CGI-c-gegevens werden geanalyseerd door responders te definiëren als die patiënten die zeer veel of veel verbeterden.

In Onderzoek 2 werden de effecten van oraal toegediend natriumoxybaat, modafinil en natriumoxybaat + modafinil vergeleken met placebo bij de behandeling van slaperigheid overdag bij narcolepsie. Tijdens de 8 weken durende dubbelblinde periode gebruikten de patiënten hun vaste dosis modafinil of een equivalente placebodosis. In de eerste 4 weken bedroeg de dosis natriumoxybaat of de equivalente placebodosis 6 g/dag en werd verhoogd naar 9 g/dag gedurende de resterende 4 weken. De primaire parameter voor vaststelling van de werkzaamheid was buitengewone slaperigheid overdag, gemeten aan de hand van objectieve respons in MWT.

**Tabel 4 MWT-overzicht Onderzoek 2**

<b>ONDERZOEK 2</b>				
Dosisgroep	Basislijn	Eindpunt	Gemiddelde verandering t.o.v. basislijn	Eindpunt vergeleken met placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoxybaat (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoxybaat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Bij begin van onderzoek 3 namen 136 patiënten met narcolepsie en matige tot ernstige kataplexie (mediaan: 21 kataplexie-aanvallen per week) deel. De primaire parameter voor vaststelling van de werkzaamheid was de frequentie van de kataplexie aanvallen.

**Tabel 5 Samenvatting resultaten Onderzoek 3**

Dosering	Aantal patiënten	Kataplexie-aanvallen		
Onderzoek 3		Basislijn	Mediane verandering t.o.v. basislijn	Verandering t.o.v. basislijn vergeleken met placebo (p-waarde)
		Mediaanwaarde aantal aanvallen/week		
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

Aan Onderzoek 4 namen 55 narcoleptische patiënten deel, die gedurende 7 tot 44 maanden natriumoxybaat hadden gebruikt (open-label). De patiënten werden gerandomiseerd in een groep waarbij de behandeling met natriumoxybaat in hun vaste dosis werd voortgezet, of in een placebogroep. Onderzoek 4 was opgezet met het specifieke doel om het behoud van de werkzaamheid van natriumoxybaat na langdurig gebruik te beoordelen. In dit onderzoek was de primaire parameter voor vaststelling van de werkzaamheid de frequentie van de kataplexie-aanvallen.

**Tabel 6 Samenvatting van de resultaten van Onderzoek 4**

Behandelingsgroep	Aantal patiënten	Kataplexie-aanvallen		
Onderzoek 4		Basislijn	Mediane verandering t.o.v. basislijn	Verandering t.o.v. basislijn vergeleken met placebo (p-waarde)
		Mediaanwaarde aantal aanvallen/twee weken		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natriumoxybaat	26	1,9	0	p < 0,001

In Onderzoek 4 bleek de numerieke respons voor patiënten die 6 tot 9 g/dag kregen vergelijkbaar, maar bij patiënten die minder dan 6 g/dag kregen, werd geen effect gezien.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Natriumoxybaat wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd; de absorptie wordt vertraagd en verminderd door een zeer vetrijke maaltijd. Het wordt voornamelijk door metabolisering geëlimineerd met een halfwaardetijd van 0,5 tot 1 uur. De farmacokinetiek is niet-lineair, waarbij het gebied onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) versus tijdcurve met het 3,8-voudige toeneemt als de dosis wordt verdubbeld van 4,5 g naar 9 g. De farmacokinetiek verandert niet door herhaalde dosering.

### Absorptie

Na orale toediening wordt natriumoxybaat snel geabsorbeerd met een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 88%. De gemiddelde piekplasmaconcentraties (1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> piek) na toediening van een dagelijkse dosis van 9 g verdeeld over twee gelijke doses die vier uur na elkaar werden gegeven, waren respectievelijk 78 en 142 µg/ml. In acht farmacokinetische onderzoeken varieerde de gemiddelde tijd tot piekplasmaconcentratie ( $T_{max}$ ) van 0,5 tot 2 uur. Na orale toediening nemen bij een toenemende dosis de plasmaconcentraties van natriumoxybaat meer dan evenredig toe. Eenmalige doses hoger dan 4,5 g zijn niet onderzocht. Toediening van natriumoxybaat direct na een zeer vetrijke maaltijd resulteerde in een vertraagde absorptie (gemiddelde  $T_{max}$  steeg van 0,75 uur tot 2,0 uur) en een verlaging van de piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) met een gemiddelde van 58% en van de systemische blootstelling (AUC) met 37%.

### Distributie

Natriumoxybaat is een hydrofiele verbinding met een schijnbaar verdelingsvolume dat gemiddeld 190-384 ml/kg bedraagt. Bij concentraties natriumoxybaat tussen 3 en 300 µg/ml wordt minder dan 1% gebonden aan plasmaproteïnen.

### Biotransformatie

Onderzoek bij dieren wijst erop dat metabolisatie de voornaamste eliminatieweg voor natriumoxybaat is, waarbij kooldioxide en water wordt geproduceerd via de citroenzuur- (Krebs) cyclus en secundair door  $\beta$ -oxidatie. Bij de primaire weg is een cytosolisch NADP<sup>+</sup>-gekoppeld enzym betrokken, GHB-dehydrogenase, dat de conversie van natriumoxybaat naar succinaat semialdehyde katalyseert, dat daarna wordt gebiotransformeerd naar butaandizuur door het enzym succinaat semialdehyde dehydrogenase. Butaandizuur komt in de Krebs-cyclus waar het wordt gemetaboliseerd tot kooldioxide en water. Een tweede mitochondriaal oxidoreductase enzym, een transhydrogenase, katalyseert ook de conversie naar succinaat semialdehyde in aanwezigheid van  $\alpha$ -ketoglutaaraat. Een andere weg van biotransformatie omvat  $\beta$ -oxidatie via 3,4-dihydroxybutyraat naar Acetyl CoA, dat ook in de citroenzuurcyclus komt en resulteert in de vorming van kooldioxide en water. Er zijn geen actieve metabolieten vastgesteld.

*In-vitro*-onderzoeken met gepoolde humane levermicrosomen duiden erop dat natriumoxybaat tot een concentratie van 3 mM (378 µg/ml) geen significante remmende werking heeft op de activiteiten van de humane iso-enzymen: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A. Deze niveaus zijn aanzienlijk hoger dan niveaus die worden bereikt met therapeutische doses.

### Eliminatie

De klaring van natriumoxybaat gebeurt bijna helemaal door biotransformatie naar kooldioxide, wat vervolgens door expiratie wordt geëlimineerd. Gemiddeld verschijnt binnen 6 tot 8 uur na dosering minder dan 5% ongewijzigd geneesmiddel in menselijke urine. Uitscheiding in de ontlasting is verwaarloosbaar.

### Ouderen

Bij een beperkt aantal patiënten ouder dan 65 jaar was de farmacokinetiek van natriumoxybaat niet verschillend van die bij patiënten jonger dan 65 jaar.

### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van natriumoxybaat bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar is niet onderzocht.

### Nierfunctiestoornis

Aangezien de nieren geen belangrijke rol spelen bij het uitscheiden van natriumoxybaat, is er geen farmacokinetisch onderzoek gedaan bij patiënten met renale dysfunctie; er zou geen effect van de nierfunctie op de farmacokinetiek van natriumoxybaat te verwachten zijn.

### Leverfunctiestoornis

Natriumoxybaat ondergaat een significant presystemisch (hepatisch first-pass) metabolisme. Na een eenmalige orale dosis van 25 mg/kg, waren bij patiënten met cirrose de AUC-waarden verdubbeld, met een schijnbare orale klaring die was gedaald van 9,1 bij gezonde volwassenen naar respectievelijk 4,5 en 4,1 ml/min/kg bij patiënten in Categorie A (zonder ascites) en Categorie C (met ascites). De eliminatiehalfwaardetijd was significant langer bij patiënten in Categorie C en Categorie A dan bij proefpersonen in de controlegroep (gemiddelde  $t_{1/2}$  van 59 en 32 versus 22 minuten). De begindosis dient te worden gehalveerd bij alle patiënten met een leverfunctiestoornis en de respons op dosisverhogingen dient nauwlettend te worden geobserveerd (zie rubriek 4.2).

### Ras

Het effect van het ras op het metabolisme van natriumoxybaat is niet onderzocht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Herhaalde toediening van natriumoxybaat aan ratten (90 dagen en 26 weken) en honden (52 weken) leverde geen significante bevindingen op voor wat betreft klinische chemie en micro- en macro-pathologie. Klinische verschijnselen die aan de behandeling werden toegeschreven, betroffen hoofdzakelijk

sedatie, verminderde voedselinname en secundaire veranderingen in het lichaamsgewicht, gewichtstoename of orgaangewicht. De doses waarbij bij ratten en honden geen effect werd gezien (NOEL), waren lager (~50%) dan bij de mens. In *in-vitro*- en *in-vivo*-assays was natriumoxybaat niet-mutageen en niet-clastogeen.

Gamma butyrolacton (GBL), een pro-drug van GHB, getest in vergelijkbare concentraties met die voor de mens te verwachten zijn (1,21-1,64 maal), is door het NTP (National Toxicology Program) als niet-carcinogeen bij ratten, en twijfelachtig carcinogeen bij muizen geclassificeerd, wegens een geringe toename van het aantal feochromocytomen. Vanwege de hoge mortaliteit in de hoge dosis-groep was deze verhoging echter niet goed te interpreteren. In een onderzoek naar de carcinogeniteit van oxybaat bij ratten werden geen tumoren gezien die met het middel in verband konden worden gebracht.

GHB had geen effect op het paargedrag, de algehele vruchtbaarheid of de spermaparameters en was bij ratten niet toxisch voor embryo en foetus bij blootstelling aan doses tot 1000 mg/kg/dag (1,64 maal de blootstelling bij mensen, berekend voor niet-zwangere dieren). De perinatale mortaliteit was verhoogd en het gemiddelde gewicht van de jongen daalde tijdens de lactatieperiode bij F<sub>1</sub>-dieren die een hoge dosis kregen. Er kon geen verband worden vastgesteld tussen deze effecten op de ontwikkeling en toxiciteit bij de moeder. Bij konijnen werd een geringe foetotoxiciteit gezien.

Uit geneesmiddeldiscriminatie-studies blijkt dat GHB een unieke discriminatoire prikkel geeft, die in bepaalde opzichten vergelijkbaar is met die van alcohol, morfine en sommige GABA-mimetica. Zelftoedieningsstudies met ratten, muizen en apen leverden tegenstrijdige resultaten op; gewenning aan GHB en kruisgewenning aan alcohol en baclofen is bij knaagdieren duidelijk aangetoond.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Gezuiverd water  
Appelzuur voor bijstellen pH  
Natriumhydroxide voor bijstellen pH

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

Na eerste opening: 40 dagen.

Na verdunning in de maatbekertjes, dient het preparaat binnen 24 uur te worden gebruikt.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarvoorschriften.  
Voor de bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.  
Voor de bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik**

180 ml oplossing in een amberkleurige ovale PET-fles van 240 ml die wordt geleverd met een afsluitende plastic folie en met een kindveilige sluiting van HDPE/polypropyleen met een binnenvoering van cellulosekarton.

Iedere doos bevat één fles, een indruk-fles-adapter, een doseerhulpmiddel (polypropyleen spuit) met maatverdeling, twee polypropyleen maatbekertjes en twee HDPE kindveilige schroefdoppen.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/05/312/001

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 oktober 2005

Datum van laatste verlenging: 8 september 2015

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

UCB Pharma Ltd  
208 Bath Road  
Slough  
Berkshire SL1 3WE  
Verenigd Koninkrijk

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP-risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

### **• Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient een educatief pakket te ontwikkelen voor Xyrem om te garanderen dat artsen die van plan zijn Xyrem voor te schrijven, op de hoogte zijn van de posologie en de belangrijke risico's van Xyrem. Dit uitgebreide pakket bestaat uit de volgende 4 onderdelen:

- Een Afvinklijst voor Beroepsbeoefenaren (formulier bij aanvang van de behandeling): als geheugensteuntje voor artsen om de contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik in de SPC op te zoeken. In dit formulier wordt extra benadrukt dat Xyrem CZS- en ademhalingsdepressie kan veroorzaken, dat alcohol de CZS-depressie kan versterken en dat Xyrem een misbruikpotentieel heeft.

- Een Brochure voor de Patiënt met Veelgestelde Vragen (wordt aan de patiënt gegeven): om patiënten antwoorden te bieden op enkele vragen die zij eventueel hebben over het gebruik van Xyrem.
- Een brochure met Instructies voor het Innemen van Xyrem (wordt aan de patiënt gegeven): om patiënten informatie te geven over het gebruik van Xyrem.
- Een Patiëntenwaarschuwingskaart (wordt aan de patiënt gegeven): om patiënten, artsen en/of apothekers te herinneren aan de belangrijke veiligheidsinformatie in verband met het gebruik van Xyrem.

De vergunninghouder heeft een gecontroleerd distributieplan opgesteld dat de bestaande controles voor Xyrem bevordert, wat toelaat de beoogde populatie van narcolepsiepatiënten te bereiken en tegelijkertijd het risico op misbruik van Xyrem te beperken.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Doos en fles**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xyrem 500 mg/ml drank  
Natriumoxybaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Iedere ml drank bevat 500 mg natriumoxybaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Eén 180 ml fles drank

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Dit geneesmiddel dient binnen 40 dagen na eerste opening te worden gebruikt.  
Na verdunning in de maatbekertjes dient het preparaat binnen 24 uur te worden gebruikt.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussels  
Belgium

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/05/312/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xyrem 500 mg/ml (alleen van toepassing op de doos)

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

In deze rubriek moet de volgende informatie op een grijze achtergrond opgenomen worden:

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Xyrem 500 mg/ml drank**

Natriumoxybaat

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Xyrem en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Xyrem en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Xyrem bevat de werkzame stof natriumoxybaat. Xyrem werkt door de nachtslaap te versterken, hoewel het exacte werkingsmechanisme onbekend is.

Xyrem wordt gebruikt voor de behandeling van narcolepsie met kataplexie bij volwassenen.

Narcolepsie is een slaapstoornis die slaapaanvallen gewoon overdag alsmede kataplexie, slaapverlamming, hallucinaties en slecht slapen kan omvatten. Kataplexie is het intreden van plotselinge spierzwakte of verlamming zonder het bewustzijn te verliezen, als reactie op een plotselinge emotionele reactie zoals boosheid, angst, vreugde, lachen of verrassing.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor natriumoxybaat of één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- U lijdt aan succinaat semialdehyde dehydrogenase (SSADH-) deficiëntie (een zeer zeldzame stofwisselingsziekte);
- U lijdt aan een ernstige depressie;
- U wordt behandeld met opiaten of barbituraten.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u ademhalings- of longproblemen heeft (vooral wanneer u zwaarlijvig bent), omdat Xyrem ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken;
- als u een depressieve aandoening heeft of eerder heeft gehad;
- als u hartfalen, hypertensie (hoge bloeddruk), lever- of nierproblemen heeft, omdat uw dosis eventueel dient te worden aangepast;
- als u eerder al geneesmiddelen heeft misbruikt;
- als u lijdt aan epilepsie, omdat het gebruik van Xyrem bij deze aandoening niet wordt aanbevolen;
- als u lijdt aan porfyrie (een zeldzame stofwisselingsziekte).



Als een van de bovengenoemde situaties op u van toepassing is, licht dan uw arts in voordat u Xyrem inneemt.

Als u tijdens het gebruik van Xyrem last krijgt van bedplassen en incontinentie (zowel urine als ontlasting), verwarring, hallucinaties, aanvallen van slaapwandelen of abnormale gedachten, licht dan onmiddellijk uw arts in. Deze effecten komen soms voor, maar zijn - als ze al voorkomen - gewoonlijk mild tot matig van aard.

Als u ouder bent, zal uw arts uw toestand nauwgezet controleren om te kijken of Xyrem de gewenste effecten heeft.

Xyrem heeft een zeer bekend misbruikpotentieel. Er hebben zich gevallen van verslaving voorgedaan na illegaal gebruik van natriumoxybaat.

Voordat u start met het gebruik van Xyrem en tijdens het gebruik van dit middel zal uw arts u vragen of u ooit eerder enig geneesmiddel hebt misbruikt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Xyrem nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Xyrem dient vooral niet samen te worden gebruikt met slaapmiddelen en geneesmiddelen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel verminderen (tot het centrale zenuwstelsel behoren de hersenen en het ruggenmerg).

Breng ook uw arts of apotheker op de hoogte wanneer u een van de volgende soorten geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel en de werking van antidepressiva versterken;
- geneesmiddelen die door het lichaam op een vergelijkbare manier worden verwerkt (bijvoorbeeld valproaat, fenytoïne of ethosuximide, gebruikt voor de behandeling van epilepsie);
- topiramaat (voor de behandeling van epilepsie);
- als u valproaat inneemt, moet uw dagelijkse dosis Xyrem aangepast worden (zie rubriek 3), aangezien dit tot interacties kan leiden.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

U mag geen alcohol drinken als u Xyrem neemt, aangezien de effecten ervan kunnen worden versterkt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er zijn zeer weinig vrouwen die Xyrem op enig moment hebben gebruikt tijdens de zwangerschap en enkelen van hen hadden een spontane abortus. Het risico van het gebruik van Xyrem tijdens de zwangerschap is onbekend. Daarom wordt het gebruik van Xyrem bij zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger proberen te worden afgeraden.

Patiënten die Xyrem innemen, mogen geen borstvoeding geven, aangezien het bekend is dat Xyrem wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er werden veranderingen in slaappatronen waargenomen bij kinderen die borstvoeding kregen van moeders die dit middel gebruikten.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Xyrem zal een effect op u hebben wanneer u rijdt, gereedschap gebruikt of machines bedient. Rijd niet, gebruik geen gereedschap of bedien geen zware machines of verricht geen activiteit die gevaarlijk is of die

geestelijke alertheid vereist, gedurende ten minste 6 uur na het innemen van Xyrem. Wanneer u Xyrem voor het eerst gaat innemen, dient u, totdat u weet of het u de volgende dag slaperig maakt, uitermate voorzichtig te zijn met autorijden, het bedienen van zware machines of iets anders te doen dat gevaarlijk kan zijn of waarbij volledige geestelijke alertheid vereist is.

### **Xyrem bevat natrium**

U dient rekening te houden met de hoeveelheid zout die u inneemt, omdat Xyrem natrium bevat (bestanddeel van tafelsout) wat een effect op u kan hebben als u in het verleden problemen hebt gehad met een hoge bloeddruk, het hart of de nieren. U neemt 0,82 g natrium in, wanneer u van natriumoxybaat iedere nacht twee doses van 2,25 g inneemt; u neemt 1,6 g natrium in, wanneer u van natriumoxybaat iedere nacht twee doses van 4,5 g inneemt. Het kan noodzakelijk zijn uw zoutgebruik te matigen.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of uw apotheker.

De aanbevolen begintosis is 4,5 g/dag, toegediend als twee gelijk verdeelde doses van elk 2,25 g/dosis. Uw arts kan uw dosis geleidelijk verhogen naar maximaal 9 g/dag in twee gelijk verdeelde doses van elk 4,5 g/dosis.

Neem Xyrem iedere nacht twee keer oraal in. Neem de eerste dosis in wanneer u gaat slapen, en de tweede dosis 2,5 tot 4 uur later. Het is waarschijnlijk nodig om een wekker te zetten, om ervoor te zorgen dat u wakker wordt voor het innemen van de tweede dosis. Voedsel vermindert de hoeveelheid Xyrem die door uw lichaam wordt opgenomen. Het is daarom het beste om Xyrem op vaste tijdstippen in te nemen, twee tot drie uur na een maaltijd. Bereid beide doses voordat u naar bed gaat. Bereide doses moeten binnen 24 uur ingenomen worden.

Als u gelijktijdig met Xyrem ook valproaat inneemt, zal uw dosis Xyrem aangepast worden door uw arts. De aanbevolen begintosis voor Xyrem, in geval van gelijktijdig gebruik met valproaat, is 3,6 g/dag, toegediend als twee gelijk verdeelde doses van elk 1,8 g. Neem de eerste dosis in wanneer u gaat slapen en de tweede dosis 2,5 tot 4 uur later.

Als u nierproblemen heeft, dient u een dieetadvies te overwegen om uw zoutgebruik te beperken.

Als u leverproblemen heeft, moet de begintosis gehalveerd worden. Uw dokter kan uw dosis geleidelijk verhogen.

### Instructies voor het verdunnen van Xyrem

De volgende instructies leggen uit hoe Xyrem moet worden bereid. Lees de instructies a.u.b. aandachtig door en volg deze stap voor stap.

Om u te helpen bevat de doos Xyrem 1 fles geneesmiddel, een doseerspuit en twee maatbekertjes met kindveilige doppen.

1. Verwijder de flesdop door erop te drukken en de dop tegelijkertijd tegen de klok in (naar links) te draaien. Plaats na het verwijderen van de dop de fles rechtop op een tafelblad. Aan de bovenkant van de fles bevindt zich een afsluitende plastic folie die moet worden verwijderd wanneer de fles voor de eerste keer wordt gebruikt. Plaats terwijl u de fles rechtop houdt de indruk-fles-adapter in de hals van de fles. Dit hoeft alleen gedaan te worden de eerste keer dat de fles wordt geopend. De adapter kan daarna in de fles blijven zitten voor alle volgende keren dat u deze gebruikt.
2. Steek daarna de punt van de doseerspuit in de opening in het midden van de fles en druk deze stevig omlaag (zie afbeelding 1).

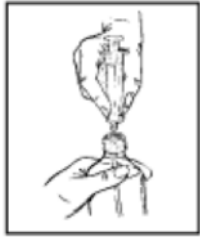


Figure 1

3. Trek terwijl u de fles en spuit met een hand vasthoudt, de voorgeschreven dosis op met de andere hand door aan de zuiger te trekken. **OPMERKING:** Er stroomt alleen geneesmiddel in de spuit als u de fles rechtop houdt (zie afbeelding 2).

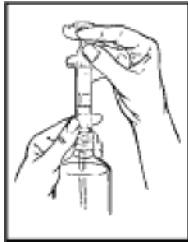


Figure 2

4. Verwijder de spuit uit de opening in het midden van de fles. Druk het geneesmiddel uit de spuit in een van de meegeleverde maatbekertjes door op de zuiger te drukken (zie afbeelding 3). Herhaal deze stap voor het tweede maatbekertje. Voeg daarna ongeveer 60 ml water aan ieder maatbekertje toe (60 ml is ongeveer 4 eetlepels).

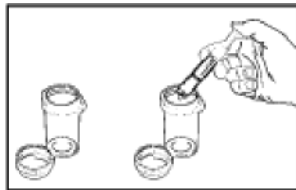


Figure 3

5. Breng de meegeleverde doppen op de maatbekertjes aan en draai iedere dop met de klok mee (naar rechts) tot deze vastklikt in de kindveilige stand (zie afbeelding 4). Spoel de spuit uit met water.



Figure 4

6. Zet net voordat u gaat slapen de tweede dosis naast uw bed. Het is waarschijnlijk nodig een wekker te zetten om wakker te worden voor het innemen van uw tweede dosis, niet eerder dan 2,5 uur en niet later dan 4 uur na het innemen van uw eerste dosis. Verwijder de dop van het eerste maatbekertje door de kindveilige vergrendelingslip omlaag te drukken en de dop tegen de klok in (naar links) te draaien. Drink de eerste dosis helemaal op terwijl u op het bed zit, plaats de dop terug op het maatbekertje en ga daarna meteen liggen.
7. Als u 2,5 tot 4 uur later wakker wordt, verwijdert u de dop van het tweede maatbekertje. Terwijl u in bed zit, drinkt u de tweede dosis helemaal op net voordat u gaat liggen om verder te slapen. Plaats de dop terug op het tweede maatbekertje.

Als u de indruk heeft dat de werking van Xyrem te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Bij een overdosis Xyrem kunnen symptomen voorkomen zoals agitatie, verwarring, gestoorde beweging, gestoorde ademhaling, wazig zien, overvloedig transpireren, hoofdpijn, braken, verlaagd bewustzijn resulterend in coma en toevallen/stuipen (convulsies). Als u meer Xyrem heeft ingenomen dan u werd voorgeschreven, of als u het per ongeluk inneemt, ga dan onmiddellijk naar de dichtstbijzijnde EHBO-post. U moet de fles geneesmiddel met het etiket erop meenemen, zelfs als deze leeg is.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u de eerste dosis vergeet in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt en ga dan door zoals hiervoor beschreven. Als u de tweede dosis mist, sla die dosis dan over en neem geen Xyrem meer in tot de volgende nacht. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

U moet Xyrem blijven innemen zolang dit door uw arts wordt voorgeschreven. U kunt opmerken dat uw aanvallen van kataplexie terugkomen als u stopt met het geneesmiddel en u kunt last krijgen van slapeloosheid, hoofdpijn, angstgevoelens, duizeligheid, slaapproblemen, slaperigheid, hallucinatie en abnormale gedachten.

Indien u gedurende meer dan 14 opeenvolgende dagen stopt met het gebruik van Xyrem dient u uw arts te raadplegen omdat u het gebruik van Xyrem dan moet hervatten in een lagere dosis.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Deze zijn gewoonlijk mild tot matig van aard. Als deze symptomen bij u voorkomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

*Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers voorkomen):*

Misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn.

*Vaak (kunnen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers voorkomen):*

Slaapproblemen waaronder slapeloosheid, wazig zien, het voelen van de hartslag, braken, buikpijn, diarree, anorexia, verminderde eetlust, gewichtsverlies, zwakte, abnormale dromen, vermoeidheid, zich dronken voelen, slaapverlamming, slaperigheid, bibberen, verwarring / desoriëntatie, nachtmerries, slaapwandelen, bedplassen, transpireren, depressie, spierkrampen, zwelling, vallen, gewrichtspijn, rugpijn, overmatige slaperigheid overdag, evenwichtsstoornis, aandachtsstoornis, gevoeligheidsstoornissen bij met name aanrakingen, abnormale gewaarwording van de tastzin, slaperigheid (sedatie), afwijkende smaakzin, angst, moeilijkheden om midden in de nacht in slaap te vallen, zenuwachtigheid, “draaijerig” gevoel (vertigo), urine-incontinentie, kortademigheid, snurken, verstopte neus, huiduitslag, bijholtenontsteking, neus- en keelontsteking, verhoogde bloeddruk.

*Soms (kunnen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers voorkomen):*

Psychose (een mentale stoornis die hallucinaties, onsamenhangende spraak of ongeorganiseerd en geagiteerd gedrag met zich mee kan brengen), paranoia, abnormale gedachten, hallucinatie, agitatie, zelfmoordpoging, moeilijkheden om in slaap te vallen, rusteloze benen (restless legs), vergeetachtigheid, myoclonie (onvrijwillige samentrekkingen van spieren), onvrijwillig verlies van ontlasting, overgevoeligheid.

*Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):*

Stuip, vertraagde of minder diepe ademhaling, netelroos, zelfmoordgedachten, kortdurige staking van de ademhaling tijdens de slaap, euforische gemoedstoestand, droge mond, zwelling van het gezicht (angio-oedeem), uitdroging, paniekaanval, manische en bipolaire stoornis, waanstoornis, bruxisme (tandenknarsen en kaakklemmen), pollakisurie / dringende urineloosing (verhoogde nood tot urineren), nocturie (overmatig urineren 's nachts), tinnitus (geluid in de oren zoals gerinkel of gezoem), slaapgerelateerde eetstoornis, bewustzijnsverlies, gestimuleerde eetlust, prikkelbaarheid, agressie, dyskinesie (bijv. abnormale,

ongecontroleerde bewegingen van de ledematen) en gedachten om gewelddadige feiten te plegen (waaronder anderen letsels toebrengen), hoofdroos en verhoogd seksueel verlangen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na de afkorting EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na verdunning in de maatbekertjes dient het preparaat binnen 24 uur te worden gebruikt.

Wanneer u eenmaal een fles Xyrem hebt geopend, moet overgebleven inhoud die niet binnen 40 dagen na opening is gebruikt, afgevoerd worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is natriumoxybaat. Iedere ml bevat 500 mg natriumoxybaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn gezuiverd water, appelzuur en natriumhydroxide.

### **Hoe ziet Xyrem eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Xyrem wordt geleverd in een amberkleurige kunststoffles van 240 ml met 180 ml drank, die is afgesloten met een kindveilige dop. Bij de levering bevindt er zich aan de bovenkant van de fles onder de dop een afsluitende plastic folie. Iedere verpakking bevat één fles, een indruk-fles-adapter, een doseerspuit in kunststof en twee maatbekertjes met kindveilige doppen.

Xyrem is een heldere tot licht opalescente (bijna doorschijnende) oplossing.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

U zou van uw arts een Xyrem Informatiepakket moeten hebben ontvangen, dat een boekje bevat met informatie over hoe u het geneesmiddel moet innemen, een Brochure voor de Patiënt met Veelgestelde Vragen en een Patiëntenwaarschuwingskaart.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**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)

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
VOORWAARDEN  
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**



## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor natriumoxybaat (oraal gebruik), heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gedurende de meldingsperiode werden 24 gevallen (niet ernstig) van nocturie gemeld met een cumulatief van 321 gevallen (4 ernstig). Er werden 8 medisch bevestigde gevallen van nocturie gemeld met een compatibele chronologie en/of positieve stopzetting (de-challenge) en/of positieve hernieuwde toediening (re-challenge). Onder hen waren er 6 gevallen met een compatibele chronologie variërend van 1 dag tot 30 dagen, waarvan 2 met een gemelde positieve stopzetting (de-challenge).

Op basis van een algemeen onderzoek en beoordeling van de veiligheidsgegevens en rekening houdend met het aantal gevallen waarin potentiële tijdelijke associatie van het voorval van nocturie, relevante de-challenge en re-challenge aan natriumoxybaat wordt aangetoond, en mogelijke biologische plausibiliteit verhoogde vochtinname door zoutgehalte en opgeloste diurese door zoutbelasting, ging het PRAC ervan uit dat een causaal verband tussen het gebruik van natriumoxybaat en het optreden van nocturie niet kon worden uitgesloten. Daarom moet de productinformatie van producten die natriumoxybaat (oraal gebruik) bevatten worden bijgewerkt om 'nocturie' met een frequentie van 'niet bekend' op te nemen in rubriek 4.8 van de SmPC en in de bijsluiter.

In het licht van de gegevens voorgesteld in de geactualiseerde PSUR was het PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die natriumoxybaat (oraal gebruik) bevatten, gerechtvaardigd waren.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor natriumoxybaat is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) natriumoxybaat bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.