

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Xyrem 500 mg/ml mikstur, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 500 mg natriumoksybat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Miksturen er en klar til lett ugjennomsiktig oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av narkolepsi med katapleksi hos voksne pasienter.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres av og følges opp under veiledning av en lege med erfaring i behandling av søvnforstyrrelser.

#### Dosering

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

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

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

#### Seponering av Xyrem

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

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

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

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

#### Nedsatt leverfunksjon

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

#### Nedsatt nyrefunksjon

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

#### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av natriumoksybat hos barn og ungdom i alderen 0-18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

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

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

Pasienter med alvorlig depresjon.

Pasienter med suksinsemialdehyd-dehydrogenasemangel.

Pasienter som behandles med opioider eller barbiturater.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### **Xyrem kan potensielt inducere respirasjonsdepresjon.**

#### Respirasjons- og CNS-depresjon

Natriumoksybat kan også potensielt inducere respirasjonsdepresjon. Apné og respirasjonsdepresjon er observert hos en fastende, frisk person etter en enkeltdose på 4,5 g (to ganger anbefalt startdose).

Pasienten bør spørres om tegn på depresjon av sentralnervesystemet (CNS) eller respirasjonen. Særlig forsiktighet bør utvises hos pasienter med en underliggende respiratorisk lidelse. På grunn av høyere risiko for søvnapné, bør pasienter med BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> følges nøye opp ved bruk av natriumoksybat.

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

- *Benzodiazepiner*  
På grunn av mulig økt risiko for respirasjonsdepresjon, bør samtidig bruk av benzodiazepiner og natriumoksybat unngås.
- *Alkohol og CNS-dempende legemidler*  
Kombinasjon av alkohol eller et annet CNS-dempende legemiddel og natriumoksybat kan gi forsterket CNS-dempende effekt av natriumoksybat og økt risiko for respirasjonsdepresjon. Pasienter bør derfor advares mot bruk av alkohol i forbindelse med bruk av natriumoksybat.

- *Gammahydroksysmørsyre (GHB)-dehydrogenasehemmere*  
Forsiktighet må utvises hos pasienter som får samtidig behandling med valproat eller andre GHB-dehydrogenasehemmere, fordi farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner er sett ved samtidig administrering av natriumoksybat og valproat (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk er nødvendig bør dosejustering overveies (se pkt. 4.2). I tillegg bør pasientens respons og tolerabilitet følges nøye og dosen tilpasses deretter.
- *Topiramet*  
Det er gjort klinisk(e) observasjon(er) av koma og økt plasmakonsentrasjon av GHB etter samtidig administrering av natriumoksybat og topiramet. Pasienter bør derfor advares mot bruk av topiramet i forbindelse med bruk av natriumoksybat (pkt. 4.5).

#### Misbrukspotensial og avhengighet

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

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

#### Pasienter med porfyri

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

#### Nevropsykiatriske hendelser

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

Utvikling av depresjon når pasienter behandles med natriumoksybat krever grundig og umiddelbar evaluering. Pasienter med tidligere depressiv sykdom og/eller selvmordsforsøk bør følges særlig nøye med tanke på utvikling av depressive symptomer mens de tar natriumoksybat. Xyrem er kontraindisert ved alvorlig depresjon (pkt. 4.3).

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

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

#### Inntak av natrium

Pasienter som tar natriumoksybat vil ha et ekstra daglig inntak av natrium i området fra 0,82 g (for en dose av Xyrem på 4,5 g/dag) til 1,6 g (for en dose av Xyrem på 9 g/dag). En diettveiledning for å redusere natriuminntaket bør vurderes nøye ved behandling av pasienter med hjertesvikt, hypertensjon eller svekket nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

#### Eldre

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

### Epileptikere

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

### Rebound-effekter og seponeringssyndrom

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

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

### *Legemidler med sedativ-hypnotisk effekt*

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

### *Tramadol*

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

### *Antidepressiver*

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

### *Modafinil*

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

### *Omeprazol*

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

#### *Ibuprofen*

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

#### *Diklofenak*

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

#### *GHB-dehydrogenasehemmere*

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

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

#### *Topiramamat*

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

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

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

Natriumoksybat anbefales ikke under graviditet.

### Amming

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

### Fertilitet

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

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

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

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Sikkerhet og effekt av natriumoksybat ved behandling av narkolepsisymptomer ble fastslått i fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallellgruppe-, multisenterstudier av pasienter med narkolepsi med katapleksi, unntatt i én studie, der katapleksi ikke var et krav for deltakelse. To fase 3 og én fase 2 dobbeltblinde, parallellgruppe-, placebokontrollerte studier ble utført for å undersøke om natriumoksybat er indisert ved fibromyalgi. I tillegg er det utført randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, crossover interaksjonsstudier med ibuprofen, diklofenak og valproat med friske personer. Et sammendrag er gitt i pkt. 4.5.

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

##### Bivirkninger i tabellform

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

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

##### Infeksiøse og parasittære sykdommer

*Vanlige:* nasofaryngitt, sinusitt

##### Forstyrrelser i immunsystemet

*Mindre vanlige:* hypersensitivitet

##### Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

*Vanlige:* anoreksi, nedsatt appetitt

*Ikke kjent:* dehydrering, økt appetitt

##### Psykiatriske lidelser

*Vanlige:* depresjon, katapleksi, angst, unormale drømmer, forvirringstilstand, desorientering, mareritt, søvngjengeri, søvnforstyrrelser, insomni, søvnopprettholdelse-insomni, nervøsitet

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

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

### Nevrologiske sykdommer

*Svært vanlige:* svimmelhet, hodepine

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

*Mindre vanlige:* myoklonus, amnesi, ”restless legs”- syndrom

*Ikke kjent:* konvulsjoner, bevissthetstap, dyskinesi

### Øyesykdommer

*Vanlige:* tåkesyn

### Sykdommer i øre og labyrint

*Vanlige:* vertigo

*Ikke kjent:* tinnitus

### Hjertesykdommer

*Vanlige:* palpitasjoner

### Karsykdommer

*Vanlige:* hypertensjon

### Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

*Vanlige:* dyspné, snorking, nesetetthet

*Ikke kjent:* respirasjonsdepresjon, søvnapné

### Gastrointestinale sykdommer

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

*Vanlige:* oppkast, diaré, smerter i øvre abdomen

*Mindre vanlige:* fekal inkontinens

*Ikke kjent:* munntørrhet

### Hud- og underhudssykdommer

*Vanlige:* hyperhidrose, utslett

*Ikke kjent:* urtikaria, angioødem, seboré

### Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

*Vanlige:* artralgi, muskelpasmer, ryggsmerte

### Sykdommer i nyre og urinveier

*Vanlige:* enuresis nocturna, urininkontinens

*Ikke kjent:* pollakisuri/hurtig innsettende trang til vannlating, nokturi

### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

### Undersøkelser

*Vanlige:* økt blodtrykk, vektreduksjon

### Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

*Vanlige:* fall

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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



### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

### Symptomer

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

### Behandling

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

Det kan ikke forventes å reversere de sentralnervøse effektene av natriumoksybat med flumazenil. Det er ikke tilstrekkelig bevis for å anbefale bruk av nalokson ved behandling av overdose med GHB. Bruk av hemodialyse og andre ekstrakorporale tiltak for å fjerne legemidlet har ikke blitt undersøkt ved overdose med natriumoksybat. På grunn av den raske metabolismen av natriumoksybat er disse tiltakene ikke påkrevd.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

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

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

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

studie 2), antidepressiver ble seponert før aktiv behandling i alle studiene unntatt studie 2. I hver studie var den daglige dosen delt i to like doser. Den første dosen ble tatt ved sengetid, og den andre dosen ble tatt 2,5 til 4 timer senere.

**Tabell 1 Oppsummering av kliniske studier med natriumoksybat ved behandling av narkolepsi**

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

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

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

**Tabell 2 Sammendrag for ESS i studie 1**

Epworth Sleepiness Scale (ESS, skala 0-24)				
Dosegruppe [g/d (n)]	Baseline	Endepunkt	Median endring fra baseline	Endring fra baseline sammenlignet med placebo (p-verdi)
Placebo (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	< 0,001

**Tabell 3 Sammendrag for CGI-c i studie 1**

Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)		
Dosegruppe [g/d (n)]	Respondere* n (%)	Endring fra baseline sammenlignet med placebo (p-verdi)
Placebo (60)	13 (21,7)	-
4,5 (68)	32 (47,1)	0,002
6 (63)	30 (47,6)	< 0,001
9 (55)	30 (54,4)	< 0,001

\* CGI-c-dataene ble analysert ved å definere respondere som de pasientene som oppnådde svært stor forbedring eller stor forbedring.

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

**Tabell 4 Sammendrag for MWT i studie 2**

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

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

**Tabell 5 Sammendrag av resultater i studie 3**

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

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

**Tabell 6 Sammendrag av resultater i studie 4**

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

*In vitro*-studier med poolede humane levermikrosomer indikerer at natriumoksybat ikke signifikant hemmer aktiviteten av de humane isoenzymene: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A opp til en konsentrasjon på 3 mM (378 µg/ml). Disse verdiene er betydelig høyere enn nivåene som oppnås ved terapeutiske doser.

### Eliminasjon

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

### Eldre

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

### Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken av natriumoksybat hos barn under 18 år er ikke undersøkt.

### Nedsatt nyrefunksjon

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

### Nedsatt leverfunksjon

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

### Rase

Rasens innvirkning på metabolismen til natriumoksybat er ikke evaluert.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

GHB hadde ingen effekt på paring, generell fertilitet eller sædparametre, og førte ikke til embryoføtal toksisitet hos rotter eksponert for opptil 1000 mg/kg/dag GHB (1,64 ganger menneskelig eksponering beregnet ut fra ikke-drektige dyr). Perinatal mortalitet var økt og gjennomsnittlig avkomvekt var redusert i dieperioden hos høydose F<sub>1</sub>-dyr. Sammenhengen mellom disse effektene på utvikling og maternell toksisitet kunne ikke klarlegges. Hos kaniner ble det sett svak fostertoksisitet.

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

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

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

Etter første åpning: 40 dager.

Etter fortynning i doseringsbeger skal tilberedningen brukes innen 24 timer.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

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

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

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

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/05/312/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. oktober 2005

Dato for siste fornyelse: 8. september 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

UCB Pharma Ltd  
208 Bath Road  
Slough  
Berkshire SL1 3WE  
Storbritannia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

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

- Sjekklister for helsepersonell (dvs. skjemaer for oppstart av behandling): for å minne leger på at de skal sjekke kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler i preparatomtalen og spesielt fremheve at Xyrem kan forårsake CNS- og respirasjonsdepresjon, at alkohol kan forsterke CNS-depresjon og at Xyrem har et misbrukspotensial.
- Et informasjonsark (som skal gis til pasienten) med svar på vanlige spørsmål: for å gi pasientene svar på noen av spørsmålene de måtte ha i forbindelse med bruk av Xyrem.
- Brosjyre med informasjon om hvordan Xyrem skal tas (som skal gis til pasienten): for å gi pasienten informasjon om hvordan Xyrem skal brukes.



- Pasientkort (som skal gis til pasienten): for å minne pasienter, leger og/eller farmasøyter på viktig sikkerhetsinformasjon i forbindelse med bruk av Xyrem.

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

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

**Kartong og flaske**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xyrem 500 mg/ml mikstur, oppløsning  
natriumoksybat

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml oppløsning inneholder 500 mg natriumoksybat.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Én flaske med 180 ml mikstur, oppløsning

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Legemidlet skal brukes innen 40 dager etter anbrudd.  
Etter fortykning i doseringsbeholder skal tilberedningen brukes innen 24 timer.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/05/312/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xyrem 500 mg/ml (gjelder kun for kartong)

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.>

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

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Xyrem 500 mg/ml mikstur, oppløsning** natriumoksybat

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

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

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Xyrem er og hva det brukes mot**

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

Xyrem brukes for å behandle narkolepsi med katapleksi hos voksne.

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

#### **2. Hva du må vite før du bruker Xyrem**

##### **Bruk ikke Xyrem**

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

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

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

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

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

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

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

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

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

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke gis til barn og ungdom.

### **Andre legemidler og Xyrem**

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

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

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

- legemidler som øker aktiviteten i sentralnervesystemet og antidepressiver
- legemidler som omsettes på samme måte i kroppen (f.eks. valproat, fenytoin eller etosuksimid, som brukes til behandling av anfall)
- topiramet (brukes til behandling av epilepsi)
- Dersom du tar valproat kan dette føre til påvirkning av effekten av Xyrem, og den daglige dosen av Xyrem må justeres (se avsnitt 3).

### **Inntak av Xyrem sammen med mat, drikke og alkohol**

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

### **Graviditet og amming**

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

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

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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



### **Xyrem inneholder natrium**

Du må følge med på saltinntaket ditt, fordi Xyrem inneholder natrium (som finnes i bordsalt) som kan påvirke deg hvis du tidligere har hatt problemer med høyt blodtrykk, hjerte eller nyrer. Hvis du tar to doser på 2,25 g natriumoksybat hver natt inntar du 0,82 g natrium, eller hvis du tar to doser på 4,5 g natriumoksybat hver natt inntar du 1,6 g natrium. Det kan hende du må redusere saltinntaket ditt.

### **3. Hvordan du bruker Xyrem**

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

Den anbefalte startdosen er 4,5 g/dag fordelt på to like doser på 2,25 g/dose. Legen din kan øke dosen gradvis opp til maksimalt 9 g/dag fordelt på to like doser på 4,5 g/dose.

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

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

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

Dersom du har nyreproblemer bør du vurdere kostholdsanbefalinger for å redusere inntaket av natrium.

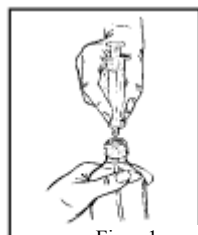
Dersom du har leverproblemer bør startdosen halveres. Legen kan øke dosen gradvis.

#### Bruksanvisning for fortynning av Xyrem

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

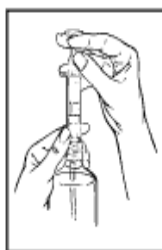
Esken inneholder 1 flaske med legemiddel, en målesprøyte og to doseringsbegre med barnesikret lokk som hjelpemidler.

1. Fjern flaskelokket ved å trykke ned mens du skrur lokket mot klokken (mot venstre). Etter å ha fjernet lokket settes flasken på en bordplate. Det er en plastbelagt folieforsegling på toppen av flasken som må fjernes før du bruker flasken første gang. Mens du holder flasken rett setter du inn mellomstykket i flaskehalsen. Dette behøver du bare å gjøre første gang flasken åpnes. Mellomstykket kan bli stående i flasken for senere bruk.
2. Deretter settes spissen av målesprøyten inn i åpningen på flasken og trykkes hardt ned (se figur 1).



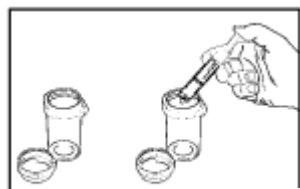
Figur 1

3. Mens du holder flasken og sprøyten med én hånd, trekker du opp den forskrevne dosen med den andre hånden ved å trekke i stemplet. MERK: Legemidlet vil ikke trekkes inn i sprøyten uten at du holder flasken rett (se figur 2).



Figur 2

4. Fjern sprøyten fra flaskeåpningen. Tøm legemidlet fra sprøyten over i et av doseringsbegrene ved å trykke ned stemplet (se figur 3). Gjenta dette trinnet for det andre doseringsbegeret. Tiltsett deretter 60 ml vann i hvert doseringsbeger (60 ml er omtrent 4 spiseskjeer).



Figur 3

5. Sett lokkene på doseringsbegrene og skru hvert lokk med klokken (til høyre) inntil det klikker og låser dem i en barnesikret posisjon (se figur 4). Skyll sprøyten med vann.



Figur 4

6. Like før du legger deg plasserer du den andre dosen i nærheten av sengen. Det kan være nødvendig å bruke en vekkeklokke slik at du våkner og kan ta den andre dosen, ikke tidligere enn 2,5 timer og ikke senere enn 4 timer etter den første dosen. Fjern lokket fra det første doseringsbegeret ved å trykke ned det barnesikrede lokket og skru lokket mot klokken (mot venstre). Drikk hele innholdet mens du sitter i sengen, sett på lokket igjen og legg deg ned med én gang.
7. Når du våkner 2,5 til 4 timer senere fjerner du lokket fra det andre doseringsbegeret. Mens du sitter i sengen drikker du hele den andre dosen rett før du legger deg ned for å fortsette å sove. Sett lokket tilbake på det andre doseringsbegeret.

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

#### **Dersom du tar for mye av Xyrem**

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

### **Dersom du har glemt å ta Xyrem**

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

### **Dersom du avbryter behandling med Xyrem**

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

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

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

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse er vanligvis milde til moderate. Hvis du opplever noen av disse skal du informere legen din med én gang.

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

Kvalme, svimmelhet, hodepine.

*Vanlige (oppstår hos opptil 1 av 10 personer):*

Søvnproblemer inkludert søvnløshet, tåkesyn, hjertebank, oppkast, magesmerter, diaré, manglende matlyst, nedsatt matlyst, vekttap, svakhet, unormale drømmer, tretthet, beruset følelse, søvnlammelse, søvnighet, skjelving, forvirring/desorientering, mareritt, søvngjengeri, sengevæting, svetting, depresjon, muskeltremor, hevelser, fall, leddsmerter, ryggsmerte, sterk trang til søvn på dagtid, balanseforstyrrelser, oppmerksomhetsforstyrrelser, sanseforstyrrelser spesielt i forbindelse med berøring, unormal berøringssans, nedsatt bevissthetsnivå, unormal smakssans, angst, problemer med å falle i søvn midt på natten, nervøsitet, følelse av at det "går rundt" (vertigo), urinlekkasje, kortpustethet, snorking, tett nese, utslett, bihulebetennelse, betennelse i nese og svelg, økt blodtrykk.

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

Psykose (en mental lidelse som kan omfatte hallusinasjoner, usammenhengende tale eller desorganisert og opphisset atferd), paranoia, unormal tankegang, hallusinasjoner, opphisselse, selvmordsforsøk, innsovningsvansker, rastløse bein, glemsomhet, myoklonus (ufrivillige muskelsammentrekninger), ufrivillig tømning av tarmen, overfølsomhet.

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

Kramper, nedsatt pustedybde eller -frekvens, elveblest, selvmordstanker, korte opphold i pusting under søvn, opprømt (eufori), munntørrehet, hevelse i ansiktet (angioødem), for lite væske i kroppen (dehydrering), panikkanfall, mani/bipolar lidelse, vrangforestillinger, bruksisme (skjæring av tenner og sammenbiting av tenner), pollakisuri (hyppig vannlating)/hurtig innsettende trang til vannlating, nocturi (hyppig vannlating om natten), tinnitus (lyd som ringing eller summing i ørene), søvnrelaterte spiseforstyrrelser, tap av bevissthet, økt appetitt, irritabilitet, aggresjon, bevegelsesforstyrrelser (f.eks. unormale, ukontrollerte bevegelser i armer og bein), tanker om å begå voldelige handlinger (inkludert skade andre), flass og økt seksualdrift.

### **Melding av bivirkninger**

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

## 5. Hvordan du oppbevarer Xyrem

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppløsningen skal brukes innen 24 timer etter fortynning i doseringsbegrene.

Når du har åpnet en flaske Xyrem, må alt innholdet som du ikke har brukt i løpet av 40 dager, kastes.

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Xyrem

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

### Hvordan Xyrem ser ut og innholdet i pakningen

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

Xyrem er en klar til lett ugjennomsiktig oppløsning.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

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

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

### België/Belgique/Belgien

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

### 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  
Tlf: +45 / 32 46 24 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:**

**Andre informasjonskilder**

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

## **Vedlegg IV**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for  
markedsføringstillatelse(n)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for natriumoksybat (oral bruk), har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I rapporteringsperioden ble det rapportert 24 tilfeller (ikke-alvorlige) av nokturi med et kumulativt antall tilfeller på 321 (4 alvorlige). Det ble rapportert 8 medisinsk bekreftede tilfeller av nokturi med kompatibel kronologi og/eller bedring etter seponering (dechallenge) og/eller bedring etter provokasjon (rechallenge). Blant dem var det 6 tilfeller med kompatibel kronologi i området fra 1 dag til 30 dager, inkludert 2 tilfeller der det ble rapportert bedring etter seponering (dechallenge).

På grunnlag av en samlet gjennomgang og evaluering av sikkerhetsdataene og ut fra antall tilfeller som viser mulig tidsmessig sammenheng med nokturi, relevant seponering og gjenopptak av behandling med natriumoksybat og mulig biologisk plausibelt væskeinntak på grunn av saltinnhold og diurese av oppløst stoff på grunn av saltbelastningen, vurderte PRAC at en årsakssammenheng mellom bruk av natriumoksybat og forekomsten av nokturi ikke kunne utelukkes. Produktinformasjonen for preparater som inneholder natriumoksybat (oral bruk) bør derfor oppdateres med "nokturi" med frekvensen "ikke kjent" i pkt. 4.8 i preparatomtalen og i pakningsvedlegget.

Sett i lys av data som er presentert i den gjennomgåtte PSURen, vurderte PRAC at det var grunnlag for å gjøre endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder natriumoksybat (oral bruk).

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for natriumoksybat (oral bruk) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder natriumoksybat (oral bruk) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).