

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xyrem 500 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 500 mg natriumoxibat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Lösningen är klar eller något opaliserande.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av narkolepsi med kataplexi hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör påbörjas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av sömnstörningar.

Dosering

Rekommenderad startdos är 4,5 g/dag natriumoxibat uppdelad i två lika stora doser på 2,25 g/dos. Dosen bör titreras tills effekt uppnås baserat på effektivitet och tolerabilitet (se avsnitt 4.4) upp till maximalt 9 g/dag uppdelat i två lika stora doser på 4,5 g/dos. Detta genom att justera upp eller ned i dosökningar på 1,5 g/dag (dvs 0,75 g/dos). Minst en till två veckor rekommenderas mellan dosökningarna. Dosen på 9 g/dag får ej överskridas på grund av risken för allvarliga biverkningar vid doser på 18 g/dag eller däröver (se avsnitt 4.4).

Singeldoser på 4,5 g ska inte ges såvida patienten inte tidigare titrerats till denna dosnivå.

Vid samtidig behandling med natriumoxibat och valproat (se avsnitt 4.5) rekommenderas att dosen natriumoxibat minskas med 20%. Rekommenderad startdos av natriumoxibat, vid samtidig behandling med valproat, är 3,6 g per natt, oralt administrerat som två lika stora doser om ungefär 1,8 g. Om samtidig behandling är befogad, ska patientens behandlingssvar och tolerans övervakas och dosen anpassas därefter (se avsnitt 4.4).

Utsättning av Xyrem

Effekter relaterade till utsättning av natriumoxibat har inte systematiskt utvärderats i kontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt 4.4).

Om patienten upphör att ta läkemedlet under mer än 14 dagar i följd, ska titrering startas igen från den lägsta dosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Äldre patienter bör följas noggrant under behandling med natriumoxibat med avseende på nedsatt motorisk och/eller kognitiv funktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Startdosen bör halveras till alla patienter med nedsatt leverfunktion och svar på dosökningar bör följas noggrant (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Alla patienter med nedsatt njurfunktion bör överväga att uppsöka en dietist för att minska natriumintaget (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för natriumoxibat har inte fastställts hos barn och ungdomar i åldern 0-18 år. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Xyrem ska intas oralt vid sänggåendet och igen 2,5 till 4 timmar senare. Det rekommenderas att båda doserna Xyrem förbereds samtidigt inför sänggåendet.

Xyrem tillhandahålls tillsammans med en graderad mätspruta och två 90 ml doseringsbägare med barnskyddat lock. Varje uppmätt dos av Xyrem måste dispensereras i doseringsbägaren och spädas ut med 60 ml vatten före intag. Eftersom mat signifikant minskar biotillgängligheten av natriumoxibat bör patienten ha ätit minst flera (2-3) timmar före intag av den första dosen Xyrem vid sänggåendet. Patienterna bör i fortsättningen försöka att uppnå samma tidsskillnad mellan intag av dosen och måltider. Dosen ska intas inom 24 timmar efter beredning, annars ska den kasseras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med egentlig depression.

Patienter med brist på succinylsemialdehyddehydrogenas.

Patienter under behandling med opioider eller barbiturater.

4.4 Varningar och försiktighet

Xyrem har potential att inducera andningsdepression

Andningsdepression och CNS-depression

Natriumoxibat har även potential att orsaka andningsdepression. Apné och andningsdepression har setts hos fastande friska personer efter ett enstaka intag av 4,5 g (två gånger den rekommenderade startdosen). Patienter bör utfrågas rörande tecken på depression av centrala nervsystemet (CNS) eller andningsdepression. Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med underliggande andningsproblem. På grund av den högre risken för sömnapné bör patienter med BMI ≥ 40 kg/m² övervakas noga när de tar natriumoxibat.

Cirka 80% av patienterna som fick natriumoxibat i kliniska prövningar fortsatte använda CNS-stimulerande medel. Huruvida detta påverkade andningen under natten är okänt. Före höjning av natriumoxibatdosen (se avsnitt 4.2) bör förskrivare vara medvetna om att sömnapné förekommer hos upp till 50% av patienterna med narkolepsi.

- *Bensodiazepiner*
Eftersom samtidig behandling med bensodiazepiner och natriumoxibat kan ge en ökad risk för andningsdepression bör denna kombination undvikas.
- *Alkohol och CNS-dämpande läkemedel*
Användning av alkohol eller något CNS-dämpande läkemedel tillsammans med natriumoxibat kan resultera i förstärkning av den CNS-depressiva effekten av natriumoxibat samt ökad risk för andningsdepression. Patienten ska därför varnas för användning av alkohol tillsammans med natriumoxibat.
- *Läkemedel som hämmar gamma-hydroxibutansyra (GHB) dehydrogenas*
Försiktighet rekommenderas för patienter som behandlas samtidigt med valproat eller andra hämmare av GHB dehydrogenas eftersom farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner har observerats då natriumoxibat ges samtidigt som valproat (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling är befogad ska dosen justeras därefter (se avsnitt 4.2). Dessutom ska patientens behandlingssvar och tolerans noga övervakas och dosen anpassas därefter.
- *Topiramat*
Kliniska observationer av koma och ökade plasmakoncentrationer av GHB har förekommit efter samtidig administrering av natriumoxibat och topiramat. Patienter bör därför varnas för användning av topiramat tillsammans med natriumoxibat (se avsnitt 4.5).

Missbrukspotential och beroende

Natriumoxibat, som är natriumsaltet av GHB, är en CNS-dämpande aktiv substans med välkänd potential för missbruk. Före behandling bör läkare utvärdera patienternas anamnes eller benägenhet vad gäller drogmissbruk. Patienterna bör följas upp rutinemässigt och vid misstanke om missbruk bör behandling med natriumoxibat avslutas.

Det har förekommit fallrapporter av beroende efter olaglig användning av GHB i täta upprepade doser (18 till 250 g/dag) över den terapeutiska dosnivån. Trots att det inte finns några klara bevis för framkallande av beroende hos patienter som tar natriumoxibat i terapeutiska doser kan denna möjlighet inte uteslutas.

Patienter med porfyri

Natriumoxibat anses inte säkert till patienter med porfyri eftersom natriumoxibat har visats kunna ge porfyri hos djur och i *in vitro*-system.

Neuropsykiatriska händelser

Patienter kan bli förvirrade under behandling med natriumoxibat. Om detta inträffar bör de utvärderas fullständigt och lämplig åtgärd övervägas på individuell basis. Andra neuropsykiatriska händelser omfattar ångest, psykos, paranoia, hallucinationer och agitation. Uppkomst av tankestörningar inklusive tankar på att begå våldshandlingar (inklusive skada andra) och/eller beteendevikelser när patienter behandlas med natriumoxibat kräver noggrann och omedelbar utvärdering.

Uppkomst av depression när patienter behandlas med natriumoxibat kräver noggrann och omedelbar utvärdering. Patienter med en tidigare anamnes med depressiv sjukdom och/eller självmordsförsök bör följas speciellt noggrant med hänsyn till uppkomst av depressiva symtom under behandling med natriumoxibat. Egentlig depression är en kontraindikation för användning av Xyrem (se avsnitt 4.3).

Om en patient får urin- eller fekal-inkontinens under terapi med natriumoxibat bör förskrivaren överväga att utföra undersökningar för att utesluta underliggande etiologi.

Sömngång har rapporterats hos patienter i kliniska prövningar med natriumoxibat. Det är oklart om några eller alla dessa episoder överensstämmer med äkta somnambulism (en parasomni som inträffar under non-REM-sömn) eller med någon annan specifik medicinsk störning. Risken för skada bör

finnas i åtanke för alla patienter som går i sömnen. Därför bör episoder av sömngång utvärderas fullständigt och lämplig intervention övervägas.

Natriumintag

Patienter som tar natriumoxibat får ett extra dagligt intag av natrium som sträcker sig från 0,82 g (för en Xyremdos på 4,5 g/dag) till 1,6 g (för en Xyremdos på 9 g/dag). En dietrekommendation för att minska natriumintaget bör noggrant övervägas vid behandling av patienter med hjärtsvikt, hypertension eller nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre

Erfarenhet av natriumoxibat till äldre är mycket begränsad. Äldre patienter bör därför följas noggrant under behandling med natriumoxibat med avseende på nedsatt motorisk och/eller kognitiv funktion.

Patienter med epilepsi

Krampanfall har setts hos patienter som behandlas med natriumoxibat. Hos patienter med epilepsi har säkerhet och effekt av natriumoxibat inte fastställts, användning rekommenderas därför ej.

Rebound-effekter och utsättningssyndrom

Utsättningseffekter av natriumoxibat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade kliniska prövningar. Hos vissa patienter kan kataplexi återkomma i en högre frekvens vid avbrytande av natriumoxibatbehandling, detta kan emellertid bero på normal variabilitet hos sjukdomen. Trots att erfarenheten från kliniska prövningar med natriumoxibat hos patienter med narkolepsi/kataplexi vid terapeutiska doser inte visar på några klara bevis på utsättningssyndrom sågs i sällsynta fall händelser som insomni, huvudvärk, ångest, yrsel, sömnstörningar, somnolens, hallucinationer och psykotiska störningar efter utsättning av GHB.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den kombinerade användningen av alkohol med natriumoxibat kan resultera i förstärkning av den CNS-depressiva effekten av natriumoxibat. Patienter bör varnas för användning av alla alkoholhaltiga drycker i samband med natriumoxibat.

Natriumoxibat bör ej användas i kombination med lugnande medel och sömnmedel eller andra CNS-dämpande medel.

Sömninducerande medel

Läkemedelsinteraktionsstudier hos friska vuxna med natriumoxibat (enstaka dos om 2,25 g) och lorazepam (enstaka dos om 2 mg) och zolpidemtartrat (enstaka dos om 5 mg) visade inga farmakokinetiska interaktioner. Ökad sömnhet observerades efter samtidig administrering av natriumoxibat (2,25 g) och lorazepam (2 mg). Farmakodynamisk interaktion med zolpidem har inte utvärderats. När högre doser natriumoxibat, upp till 9 g/dygn, kombineras med högre doser sömnmedel (inom rekommenderat dosintervall) kan farmakodynamiska interaktioner förknippade med symtom på CNS-depression och/eller andningsdepression inte uteslutas (se avsnitt 4.3).

Tramadol

En läkemedelsinteraktionsstudie hos friska vuxna med natriumoxibat (enstaka dos om 2,25 g) och tramadol (enstaka dos om 100 mg) visade ingen farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion. När högre doser natriumoxibat, upp till 9 g/dygn, kombineras med högre doser opioider (inom rekommenderat dosintervall) kan farmakodynamiska interaktioner förknippade med symtom på CNS-depression och/eller andningsdepression inte uteslutas (se avsnitt 4.3).

Antidepressiva

Läkemedelsinteraktionsstudier hos friska vuxna visade inga farmakokinetiska interaktioner mellan natriumoxibat (enstaka dos om 2,25 g) och de antidepressiva läkemedlen protriptylinhydroklorid (enstaka dos om 10 mg) och duloxetin (60 mg vid steady state). Ingen ytterligare effekt på sömnhet visades vid jämförelse av enstaka doser med enbart natriumoxibat (2,25 g) och med natriumoxibat

(2,25 g) i kombination med duloxetin (60 mg vid steady state). Antidepressiva medel har använts vid behandling av kataplexi. En eventuell additiv effekt av antidepressiva medel och natriumoxibat kan inte uteslutas. Biverkningsfrekvensen har ökat när natriumoxibat administreras samtidigt med tricykliska antidepressiva.

Modafinil

En läkemedelsinteraktionsstudie hos friska vuxna visade inga farmakokinetiska interaktioner mellan natriumoxibat (enstaka dos om 4,5 g) och modafinil (enstaka dos om 200 mg). Natriumoxibat har administrerats samtidigt med CNS-stimulerande läkemedel hos cirka 80% av patienterna i kliniska studier av narkolepsi. Huruvida detta påverkade andningen under natten är oklart.

Omeprazol

Samtidig administrering av omeprazol har ingen kliniskt signifikant effekt på natriumoxibats farmakokinetik. Dosen av natriumoxibat kräver därför ingen justering när det ges samtidigt med protonpumpshämmare.

Ibuprofen

Läkemedelsinteraktionsstudier på friska vuxna visade inga farmakokinetiska interaktioner mellan natriumoxibat och ibuprofen.

Diklofenak

Läkemedelsinteraktionsstudier på friska vuxna visade inga farmakokinetiska interaktioner mellan natriumoxibat och diklofenak. I psykometriska tester såg man att samtidig behandling med natriumoxibat och diklofenak hos friska frivilliga minskade koncentrationssvårigheterna jämfört med administrering av Xyrem som monoterapi.

Läkemedel som hämmar GHB dehydrogenas

Eftersom natriumoxibat metaboliseras av GHB-dehydrogenas finns en potentiell risk för interaktioner med läkemedel som stimulerar eller hämmar detta enzym (t ex valproat, fenytoin eller etosuximid) (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med natriumoxibat (6 g per dag) och valproat (1250 mg per dag) resulterade i en ökning av systemisk exponering för natriumoxibat med ungefär 25% och ingen signifikant ändring av C_{max} . Ingen påverkan på farmakokinetiken hos valproat observerades. De resulterande farmakodynamiska effekterna, vilka inkluderade en ökad nedsättning av kognitiva funktioner och sömnhet, var större vid kombinationsbehandling jämfört med behandling med varje läkemedel för sig. Om samtidig behandling är befogad ska patientens behandlingssvar och tolerans övervakas och dosen anpassas därefter (se avsnitt 4.2).

Topiramater

Farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner kan inte uteslutas när natriumoxibat används tillsammans med topiramater, eftersom kliniska observationer av koma och ökade plasmakoncentrationer av GHB har rapporterats hos en patient(er) vid samtidig behandling med natriumoxibat och topiramater (se avsnitt 4.4).

In vitro-studier med poolade humana levermikrosomer tyder på att natriumoxibat inte signifikant hämmar aktiviteten av humana isoenzymer (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har inte visat någon teratogenicitet men embryodöd observerades i studier på både råtta och kanin (se avsnitt 5.3).

Data från ett begränsat antal gravida kvinnor som exponerats under första trimestern indikerar en eventuell riskökning för spontanabort. Andra relevanta epidemiologiska data finns ännu inte

tillgängliga. Begränsade data från gravida kvinnor under den andra och tredje trimestern indikerar ingen missbildningspotential eller foster-/neonatal toxicitet av natriumoxibat.

Natriumoxibat rekommenderas ej under graviditet.

Amning

Natriumoxibat och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Förändringar i sömnmönstret har observerats hos ammade spädbarn till exponerade mödrar. Dessa förändringar kan vara förenliga med effekterna av natriumoxibat på nervsystemet. Natriumoxibat ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga kliniska data angående effekten av natriumoxibat på fertilitet. Studier på han- och honråttor med doser upp till 1 000 mg/kg/dag GHB har inte visat någon negativ effekt på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Natriumoxibat har stor påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Under åtminstone 6 timmar efter intag av natriumoxibat ska patienter inte ägna sig åt några aktiviteter som kräver fullständig mental uppmärksamhet eller motorisk koordination, som att använda maskiner eller köra bil.

Från det att patienterna först börjar ta natriumoxibat tills de vet huruvida detta läkemedel har kvarstående effekter på dem dagen efter, bör de vara extremt försiktiga vid bilkörning, användning av tunga maskiner eller vid utförande av någon annan uppgift som kan vara farlig eller kräver full mental uppmärksamhet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är yrsel, illamående, och huvudvärk, vilka alla förekommer hos 10% till 20% av patienterna. De allvarligaste biverkningarna är självmordsförsök, psykos, andningsdepression och kramper.

Säkerhet och effekt av natriumoxibat vid behandling av narkolepsisymtom fastställdes i fyra multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade parallellgruppsstudier på patienter med narkolepsi med kataplexi, med undantag för en studie där kataplexi inte krävdes för inklusion i studien. För att bedöma indikationen fibromyalgi för natriumoxibat genomfördes två fas 3 och en fas 2 dubbelblind, placebokontrollerad studie med parallella grupper. Randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, crossover läkemedelsinteraktionsstudier med ibuprofen, diklofenak och valproat genomfördes dessutom på friska försökspersoner och sammanfattas i avsnitt 4.5.

Förutom de biverkningar som rapporterats i kliniska studier, har biverkningar rapporterats efter marknadsintroduktion. Det är inte alltid möjligt att med säkerhet uppskatta frekvensen av förekomsten av biverkningar i den population som ska behandlas.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-klassificering av organsystem.

Uppskattning av förekomst: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter minskande allvarighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Vanliga: nasofaryngit, sinuit

Immunsystemet

Mindre vanliga: överkänslighet

Metabolism och nutrition

Vanliga: anorexi, minskad aptit

Ingen känd frekvens: dehydrering, ökad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: depression, kataplexi, ångest, onormala drömmar, förvirringstillstånd, desorientering, mardrömmar, sömngång, sömnstörningar, sömnlöshet, sömnlöshet efter insomnande, oro

Mindre vanliga: självmordsförsök, psykos, paranoia, hallucinationer, onormalt tänkande, agitation, initial sömnlöshet

Ingen känd frekvens: självmordstankar, mordtankar, aggression, eufori, sömn-relaterad ätstörning, panikattacker, mani / bipolär sjukdom, vanföreställningar, bruxism, irritabilitet och ökad libido

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: yrsel, huvudvärk

Vanliga: sömnförlamning, somnolens, tremor, balansrubbningar, koncentrationssvårigheter, hypestesi, parestesi, dåsighet, dysgeusi

Mindre vanliga: myokloni, minnesförlust, restless legs-syndrom (RLS)

Ingen känd frekvens: krampanfall, medvetlöshet, dyskinesi

Ögon

Vanliga: dimsyn

Öron och balansorgan

Vanliga: vertigo

Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat

Vanliga: hjärtklappning

Blodkär!

Vanliga: hypertoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: dyspné, snarkningar, nästäppa

Ingen känd frekvens: andningsdepression, sömnapné

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående (förekomsten av illamående är högre hos kvinnor än hos män)

Vanliga: kräkningar, diarré, smärtor i övre delen av buken

Mindre vanliga: fekal-inkontinens

Ingen känd frekvens: muntorrhet

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hyperhidros, utslag

Ingen känd frekvens: urtikaria, angioödem, seborré

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: artralgi, muskelspasmer, ryggvärk

Njurar och urinvägar

Vanliga: nattlig enures, urininkontinens

Ingen känd frekvens: pollakisuri/urinträngningar, nokturi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, trötthet, berusningskänsla, perifert ödem

Undersökningar

Vanliga: förhöjt blodtryck, viktninskning

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: fallolycka

Beskrivning av vissa biverkningar

Hos vissa patienter kan kataplexi återkomma i en högre frekvens vid avbrytande av behandling med natriumoxibat, detta kan emellertid bero på normal variabilitet hos sjukdomen. Trots att erfarenheten från kliniska prövningar med natriumoxibat hos patienter med narkolepsi/kataplexi vid terapeutiska doser inte visar på några klara bevis på utsättningsyndrom observerades i sällsynta fall biverkningar som insomni, huvudvärk, ångest, yrsel, sömnstörningar, somnolens, hallucinationer och psykotiska störningar efter utsättning av GHB.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det **nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Information om tecken och symtom associerade med överdos av natriumoxibat är begränsad. Huvuddelen av data härrör från otillåten användning av GHB. Natriumoxibat är natriumsaltet av GHB. Händelser associerade med utsättningsyndrom har observerats utanför det terapeutiska intervallet.

Symtom

Patienter har visat varierande grad av sänkt medvetande vilken snabbt kan fluktuera mellan ett förvirrat, upprört stridslustet sinne och ataxi och koma. Kräkningar (även vid nedsatt medvetenhet), diafores, huvudvärk och nedsatt psykomotorisk förmåga har observerats. Dimsyn har rapporterats. Ett ökande djup av koma har observerats vid högre doser. Myokloni och toniska-kloniska anfall har rapporterats. Det finns rapporter om minskad andningsfrekvens och -djup och om livshotande andningsdepression som krävt intubation och ventilering. Cheyne-Stokes andning och apné har observerats. Bradykardi och hypotermi kan åtfölja medvetlöshet, liksom muskulär hypotoni, men senreflexer förblir intakta. Bradykardi har svarat på intravenös atropinadministrering.

Behandling

Magsköljning kan övervägas om intag av andra ämnen misstänks. Eftersom kräkningar kan inträffa under nedsatt medvetenhet kan lämplig position (framstupa sidoläge) och skydd av luftvägarna genom intubation vara motiverat. Även om kräkreflexen kan vara frånvarande i patienter under djup koma kan till och med medvetlösa patienter göra våldsamt motstånd mot intubation och rapid sequence induction (utan användning av lugnande medel) bör övervägas.

Ingen tillbakagång av natriumoxibats CNS-depressiva verkan kan förväntas vid administration av flumazenil. Det finns inte tillräckliga bevis för att rekommendera användning av naloxon vid behandling av överdosering med GHB. Användning av hemodialys och andra former av extrakorporeala metoder att avlägsna läkemedel på har inte studerats vid överdosering med natriumoxibat. På grund av natriumoxibats snabba metabolism är emellertid sådana åtgärder inte befogade.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC kod: N07XX04

Natriumoxibat är ett CNS-dämpande medel som minskar excessiv dagtidssömnighet och kataplexi hos patienter med narkolepsi samt modifierar sönmönstret vilket minskar fragmenterad nattsömn. Den exakta mekanismen för natriumoxibats effekt är okänd, men antas verka genom att befrämja slow (delta) wave-sömn och konsolidera nattsömn. Natriumoxibat som administreras före nattsömn ökar stadium 3- och 4-sömn och ökar sömnlåtelsen samtidigt som frekvensen av sleep onset REM-perioder (SOREMPs) minskas. Andra mekanismer, som återstår att klargöra, kan också vara inblandade. I databasen med kliniska prövningar fortsatte mer än 80% av patienterna med samtidig användning av stimulerande medel.

Effektiviteten av natriumoxibat för behandling av narkolepsisymtom fastställdes i fyra, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenter-studier med parallella grupper (studier 1, 2, 3 och 4) hos patienter med narkolepsi med kataplexi utom i studie 2 där kataplexi ej var ett inklusionskriterium. Samtidig behandling med stimulerande medel var tillåten i samtliga studier (utom för den aktiva behandlingsfasen i studie 2); antidepressiva medel sattes ut före den aktiva behandlingen i alla studier med undantag av studie 2. I varje studie delades den dagliga dosen upp på två lika stora doser. Den första dosen varje natt togs vid läggdags och den andra dosen togs 2,5-4 timmar senare.

Tabell 1. Sammanfattning av kliniska studier med natriumoxibat för behandling av narkolepsi

Studie	Primär effektivitet	N	Sekundär effekt	Varaktighet	Aktiv behandling och dos (g/d)
1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/ sönmönster /kataplexi/sömnepisoder/ FOSQ	8 veckor	Xyrem 4,5 - 9
2	EDS (MWT)	231	Sönmönster/EES/CGIc /sömnepisoder	8 veckor	Xyrem 6 - 9 Modafinil 200 - 600 mg
3	Kataplexi	136	EDS (ESS)/CGIc/ sömnepisoder	4 veckor	Xyrem 3 - 9
4	Kataplexi	55	Inga	4 veckor	Xyrem 3 - 9

EDS – excessiv dagtidssömnighet (Excessive daytime sleepiness); ESS – Epworth Sleepiness Scale; MWT – Maintenance of Wakefulness Test; sömnepisoder – antal oavsiktliga sömnepisoder under dagen; CGIc – Clinical Global Impression of Change; FOSQ – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

Studie 1 inkluderade 246 patienter med narkolepsi och innehöll en 1 veckas upptitrering. De primära effektivitetsmått var ändringar i excessiv dagtidssömnighet mätt genom Epworth Sleepiness Scale (EES), och ändringen i den totala svårighetsgraden hos patientens narkolepsisymtom värderat av prövaren genom mätningar av Clinical Global Impression of Change (CGI-c).

Tabell 2 Sammanfattning av ESS i studie 1

Epworth Sleepiness Scale (ESS; intervall 0-24)				
Dosgrupp [g/d (n)]	Utgångsläge (baseline)	Slutpunkt	Median av ändring från utgångsläget	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
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 Sammanfattning av CGI-c i studie 1

Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)		
Dosgrupp [g/d (n)]	Patienter som svarat på behandling* N (%)	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
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

*Data från CGI-c analyserades genom att definiera patienter som svarat på behandling som de patienter som förbättrades väldigt mycket eller mycket.

Studie 2 jämförde effekten av oralt administrerad natriumoxibat, modafinil och natriumoxibat + modafinil med placebo vid behandling av dagtidssömnhet vid narkolepsi. Under den 8 veckor dubbelblinda perioden tog patienter modafinil i deras fastställda dos eller motsvarande placebo. Dosen natriumoxibat eller motsvarande placebo var 6 g/dag de första 4 veckorna och ökades sedan till 9 g/dag under resterande 4 veckor. Det primära effektivitetsmättet var excessiv dagtidssömnhet mätt genom objektiv respons i MWT.

Tabell 4 Sammanfattning av MWT i studie 2

STUDIE 2				
Dosgrupp	Utgångsläge (baseline)	Slutpunkt	Medel av ändring från utgångsläget	Slutpunkt jämfört med placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoxibat (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoxibat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

Studie 3 inkluderade 136 narkoleptiska patienter med medelsvår till svår kataplexi (median på 21 kataplexiska anfall per vecka) vid utgångsläget. Det primära effektivitetsmättet i denna studie var frekvensen av kataplexianfall.

Tabell 5 Sammanfattning av resultaten i studie 3

Dosering	Antal patienter	Kataplexiattacker		
Studie 3		Utgångsläge (baseline)	Median av ändring från utgångsläget (baseline)	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
		Median av attacker/vecka		
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

Studie 4 inkluderade 55 narkoleptiska patienter som hade tagit oblandad natriumoxibat i 7 till 44 månader. Patienterna randomiserades till fortsatt behandling med natriumoxibat i deras fastställda doser eller till placebo. Studie 4 var specifikt designad för att utvärdera den fortsatta effekten av natriumoxibat efter långtidsanvändning. Det primära effektivitetsmättet i denna studie var frekvensen av kataplexianfall.

Tabell 6 Sammanfattning av resultaten i studie 4

Behandlingsgrupp	Antal patienter	Kataplexiattacker		
Studie 4		Utgångsläge (baseline)	Median av ändring från utgångsläget	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
		Median av attacker/två veckor		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natriumoxibat	26	1,9	0	p<0,001

I studie 4 var svaret numeriskt likt för patienter behandlade med doser på 6 till 9 g/dag, men ingen effekt sågs hos patienter behandlade med doser lägre än 6 g/dag.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Natriumoxibat absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering; absorptionen försenas och minskar vid intag av måltid med högt fettinnehåll. Natriumoxibat elimineras huvudsakligen genom metabolism med en halveringstid på 0,5 till 1 timme. Farmakokinetiken är icke-linjär med en area under plasmakoncentrationskurvan (AUC) mot tidskurvan som ökar 3,8 gånger när dosen fördubblas från 4,5 g till 9 g. Farmakokinetiken ändras inte vid upprepad dosering.

Absorption

Natriumoxibat absorberas snabbt efter oral administrering med en absolut biotillgänglighet på cirka 88%. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration (1:a och 2:a toppen) efter administrering av en 9 g daglig dos uppdelad i två ekvivalenta doser givna med fyra timmars mellanrum var 78 respektive 142 µg/ml. Genomsnittlig tid till maximal plasmakoncentration (T_{max}) sträckte sig från 0,5 till 2 timmar i åtta farmakokinetiska studier. Efter oral administrering stiger plasmakoncentrationerna av natriumoxibat mer än proportionellt med ökande dos. Singeldoser större än 4,5 g har inte studerats. Administrering av natriumoxibat omedelbart efter en måltid med högt fettinnehåll resulterade i fördröjd absorption (genomsnittlig T_{max} ökade från 0,75 timmar till 2,0 timmar) och en genomsnittlig minskning i maximal plasmanivå (C_{max}) på 58% och systemisk exponering (AUC) på 37%.

Distribution

Natriumoxibat är en hydrofil substans med en distributionsvolym på i medeltal 190-384 ml/kg. Vid natriumoxibatkoncentrationer från 3 till 300 µg/ml är mindre än 1% bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Djurförsök indikerar att metabolism är den huvudsakliga elimineringsvägen för natriumoxibat, vid vilken koldioxid och vatten bildas via citronsyracykeln (Krebs) och i andra hand genom β-oxidation. I den primära elimineringsvägen är ett cytosoliskt NADP⁺-förbundet enzym, GHB-dehydrogenas inblandat vilket katalyserar omvandlingen av natriumoxibat till succinylsemialdehyddehydrogenas. Succinylsyra går in i Krebs-cykeln där den metaboliseras till koldioxid och vatten. Ett andra mitokondriellt oxidoreduktasenzym, ett transhydrogenas, katalyserar också omvandlingen till succinsemialdehyd i närvaro av α-ketoglutarat. En alternativ väg för metabolism omfattar β-oxidation via 3,4-dihydroxybutyrat till acetyl-CoA som också går in i citronsyracykeln för att resultera i omvandling till koldioxid och vatten. Inga aktiva metaboliter har identifierats.

In vitro-studier med poolade humana levermikrosomer tyder på att natriumoxibat inte signifikant hämmar aktiviteten av de humana isoenzymerna: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, eller CYP3A upp till en koncentration på 3 mM (378 µg/ml). Dessa nivåer är avsevärt högre än de nivåer som uppnås vid terapeutiska doser.

Eliminering

Elimineringen av natriumoxibat sker nästan uteslutande genom metabolism till koldioxid som sedan elimineras genom utandning. I medeltal förekommer mindre än 5% av oförändrat läkemedel i urinen inom 6 till 8 timmar efter dosering. Fekal utsöndring är försumbar.

Äldre

Hos ett begränsat antal patienter äldre än 65 år var natriumoxibats farmakokinetik inte annorlunda än hos patienter yngre än 65 år.

Pediatrik population

Natriumoxibats farmakokinetik hos barn under 18 år har inte undersökts.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom njuren inte har en signifikant roll i eliminationen av natriumoxibat har inga farmakokinetiska studier gjorts på patienter med nedsatt njurfunktion; ingen effekt av njurfunktionen på natriumoxibats farmakokinetik är att förvänta.

Nedsatt leverfunktion

Natriumoxibat genomgår signifikant presystemisk (hepatisk första-passage) metabolism. Efter en oral singeldos på 25 mg/kg fördubblades AUC värdena hos cirrotiska patienter med en reducering av oral clearance från 9,1 hos friska vuxna till 4,5 och 4,1 ml/min/kg i klass A (utan ascites) respektive klass C (med ascites) -patienter. Halveringstiden för eliminering var signifikant längre för klass C- och klass A-patienter jämfört med kontrollgruppen (medel $t_{1/2}$ på 59 och 32 mot 22 minuter). Startdosen bör halveras hos patienter med nedsatt leverfunktion och svar på dosökningar bör följas noggrant (se avsnitt 4.2).

Ras

Raseffekter på natriumoxibats metabolism har inte utvärderats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepad administrering av natriumoxibat till råttor (90 dagar och 26 veckor) och hund (52 veckor) resulterade inte i några signifikanta fynd i klinisk kemi och mikro- och makropatologi.

Behandlingsrelaterade kliniska symtom var i huvudsak sederig, minskad konsumtion av föda och sekundära förändringar i kroppsvikt, kroppsviktsökning och organvikt. Exponeringen i råttor och hund

vid NOEL var lägre (~50%) än hos människa. Natriumoxibat var inte mutagent eller klastogent i *in vitro*- och *in vivo*-försök.

Gammabutyrolakton (GBL), en pro-drug till GHB som provats vid exponering liknande den som förväntas i människa (1,21-1,64 gånger) har klassificerats av NTP som icke-karcinogen på råttor och osäkert karcinogen på möss, på grund av en liten ökning av feokromocytom vilken var svår att värdera på grund av hög dödlighet i högdos-gruppen. I en karcinogenicitetsstudie på råttor med oxibat identifierades inga substansrelaterade tumörer.

GHB hade ingen effekt på parning, allmän fertilitet eller spermaparametrar och orsakade inte embryofetal toxicitet hos råttor exponerade för upp till 1000 mg/kg/dag GHB (1,64 gånger den humana exponeringen uträknad i icke dräktiga djur). Perinatal mortalitet ökade och medelvikten för ungar minskade under doperioden i F₁-djur vid hög dos. Samband mellan dessa utvecklingseffekter och maternell toxicitet kunde inte fastställas. I kaniner observerades en viss fostertoxicitet.

Studier visar att GHB orsakar en unik diskriminativ effekt som i vissa avseenden liknar effekten av alkohol, morfin och vissa GABA-liknande läkemedel. Självadministreringsstudier på råttor, möss och apor har gett motstridiga resultat medan tolerans mot GHB liksom korstolerans mot alkohol och baklofen tydligt har demonstrerats hos gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Renat vatten
Äppelsyra för pH-justering
Natriumhydroxid för pH-justering

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

5 år

Öppnad förpackning: 40 dagar

Efter utspädning i doseringsbägare ska den tillredda lösningen användas inom 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.
Förvaringsanvisningar för läkemedel efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning

180 ml lösning i en barnstensfärgad oval 240 ml PET-flaska som levereras med en plast/folieförsegling och försluts med en barnskyddande förslutning gjord av HDPE/polypropen med en insats av papp.

Varje kartong innehåller en flaska, en flaskadaptor att trycka fast, en graderad mätspruta (av polypropen), två doseringsbägare av polypropen och två barnskyddande skruvlock av HDPE.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/312/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 13 oktober 2005
Datum för senaste förnyelse: 08 september 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot särskilt recept (Se bilaga I: Produktresumén 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ta fram ett utbildningsmaterial för Xyrem för att säkerställa att läkare som avser att förskriva Xyrem är medvetna om doseringen av Xyrem och om de väsentliga riskerna. De fyra delarna i detta omfattande program är:

- Checklista för sjukvårdspersonal (dvs. formulär för behandlingsstart): för att påminna läkare om att kontrollera kontraindikationer, varningar och försiktighet i produktresumén och särskilt lyfta fram att Xyrem kan orsaka CNS-depression och andningsdepression, att alkohol kan resultera i en potentiering av CNS-depression och att Xyrem har en missbrukspotential.

- Patientinformationsblad med vanliga frågor (som ska ges till patienten): för att förse patienter med svar på några vanliga frågor som de kan ha om att ta Xyrem.
- Broschyr om hur man tar Xyrem (som ska ges till patienten): för att förse patienter med information om användning av Xyrem.
- Patientkort (som ska ges till patienten): för att påminna patienter, läkare och/eller apotekspersonal om den viktiga säkerhetsinformationen som är relaterad till användningen av Xyrem.

Innehavaren av godkännandet för försäljning har etablerat ett kontrollerat distributionsprogram som förbättrar befintliga kontroller för att Xyrem ska nå den avsedda populationen av narkolepsipatienter och samtidigt minimerar risken för att Xyrem sprids till dem som vill missbruka det.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Kartong och flaska

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Xyrem 500 mg/ml oral lösning
Natriumoxibat

2. DEKLARATION AV AKTIVT INNEHÅLLSÄMNE

Varje ml lösning innehåller 500 mg natriumoxibat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En flaska med 180 ml oral lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Öppnad förpackning av detta läkemedel ska användas inom 40 dagar. Efter utspädning i doseringsbägare ska beredningen användas inom 24 timmar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/312/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Xyrem 500 mg/ml (avser endast kartongen)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Xyrem 500 mg/ml oral lösning natriumoxibat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xyrem är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xyrem
3. Hur du tar Xyrem
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xyrem ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xyrem är och vad det används för

Xyrem innehåller den aktiva substansen natriumoxibat. Xyrem verkar genom att stärka nattsömmen, men den exakta verkningsmekanismen är okänd.

Xyrem används för att behandla narkolepsi med kataplexi hos vuxna.

Narkolepsi är en sömnstörning som kan innefatta sömnanfall under den normalt vakna delen av dygnet, liksom kataplexi, sömnförlamning, hallucinationer och dålig sömn. Kataplexi är ett anfall av plötslig muskelsvaghet eller förlamning utan att förlora medvetandet, som svar på en plötslig känslomässig reaktion såsom vrede, rädsla, glädje, skratt eller överraskning.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xyrem

Ta inte Xyrem

- om du är allergisk mot natriumoxibat eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har succinsemialdehyddehydrogenas-brist (en sällsynt ämnesomsättningsstörning),
- om du lider av egentlig depression,
- om du behandlas med läkemedel som innehåller opioider eller barbiturater.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xyrem:

- om du har andnings- eller lungproblem (och särskilt om du är överviktig), eftersom Xyrem kan orsaka svårigheter att andas,
- om du har eller tidigare haft en depressionssjukdom,
- om du har hjärtsvikt, hypertoni (høgt blodtryck), lever- eller njurproblem, eftersom din dos kan behöva justeras,
- om du tidigare har missbrukat droger,
- om du har epilepsi eftersom användning av Xyrem inte rekommenderas vid detta sjukdomstillstånd,
- om du har porfyri (en ovanlig metabolisk sjukdom).

Om något av detta passar in på dig ska du berätta det för din läkare innan du tar Xyrem.

Under tiden du tar Xyrem ska du genast tala om för din läkare om du råkar ut för sömnlösning och inkontinens (både urin och avföring), känner dig förvirrad, får hallucinationer, går i sömnen eller får onormala tankar. Dessa effekter är ovanliga men om de ändå skulle uppstå så är de oftast av lindrig till måttlig natur.

Om du är äldre kommer din läkare att noga övervaka ditt tillstånd för att kontrollera om Xyrem har de önskade effekterna.

Det finns en välkänd risk för missbruk av Xyrem. Det finns fall av beroende efter olaglig användning av natriumoxibat.

Läkaren kommer att fråga om du har missbrukat droger innan du börjar ta Xyrem och under tiden du använder detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Xyrem

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

I synnerhet ska Xyrem inte tas tillsammans med sömnmedel eller läkemedel som minskar aktiviteten i det centrala nervsystemet (det centrala nervsystemet är den del av kroppen som har med hjärnan och ryggmärgen att göra).

Tala också om för läkare eller apotekspersonal om du tar någon av följande typer av läkemedel:

- läkemedel som ökar aktiviteten i det centrala nervsystemet och läkemedel mot depression
- läkemedel som kan omvandlas på ett liknande sätt i kroppen (t ex valproat, fenytoin eller etosuximid som används för behandling av krampanfall)
- topiramet (som används för behandling av epilepsi)
- om du tar valproat så kommer din dagliga dos Xyrem att behöva justeras (se avsnitt 3) eftersom detta kan leda till interaktioner

Xyrem med mat, dryck och alkohol

Du får inte dricka alkohol medan du tar Xyrem, då dess effekter kan förstärkas.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det finns väldigt få kvinnor som tagit Xyrem någon gång under graviditeten och några få av dessa har fått missfall. Risken med att ta Xyrem under graviditet är okänd och därför rekommenderas inte användning av Xyrem av gravida kvinnor eller kvinnor som planerar att bli gravida.

Patienter som tar Xyrem ska inte amma eftersom det är känt att Xyrem passerar över i bröstmjölk. Förändringar i sömnmönstret har observerats hos ammade spädbarn vars mödrar utsatts för natriumoxibat.

Körförmåga och användning av maskiner

Xyrem kommer att påverka dig om du kör eller använder verktyg eller maskiner. Kör inte bil, använd inte tunga maskiner, och utför ingen verksamhet som är farlig eller som kräver att du är mentalt alert under minst sex timmar efter att du tagit Xyrem. Från det att du börjar ta Xyrem tills du vet om det gör dig sömning dagen efter ska du vara extremt försiktig när du kör bil, använder tunga maskiner eller gör något annat som kan vara farligt eller kräver din fulla mentala uppmärksamhet.

Xyrem innehåller natrium

Du måste kontrollera ditt intag av salt eftersom Xyrem innehåller natrium (finns i bordssalt) som kan påverka dig om du tidigare haft högt blodtryck, hjärt- eller njurproblem. Om du tar två doser med 2,25 g natriumoxibat varje natt får du i dig 0,82 g natrium, och om du tar två doser med 4,5 g natriumoxibat varje natt får du i dig 1,6 g natrium. Du kan behöva dra ned på ditt saltintag.

3. Hur du tar Xyrem

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad startdos är 4,5 g/dag, som ges som två lika fördelade doser på 2,25 g/dos vardera. Din läkare kan komma att stegvis öka dosen upp till maximalt 9 g/dag som ges som två lika fördelade doser på 4,5 g/dos vardera.

Ta Xyrem genom munnen två gånger varje natt. Ta den första dosen när du går till sängs och den andra dosen 2,5 till 4 timmar senare. Du kan behöva ställa en väckarklocka för att du ska kunna vakna och ta den andra dosen. Mat minskar mängden Xyrem som tas upp av kroppen. Det är därför bäst om du tar Xyrem vid bestämda tider två till tre timmar efter en måltid. Förbered båda doserna innan du går till sängs. Ta doserna inom 24 timmar efter beredning.

Din läkare kommer att anpassa dosen Xyrem om du tar valproat tillsammans med Xyrem. Rekommenderad startdos av Xyrem vid samtidig behandling med valproat är 3,6 g/dag, gett som två lika doser på 1,8 g. Ta den första dosen vid sänggående och den andra dosen 2,5 till 4 timmar senare.

Om du har problem med njurarna bör du överväga att minska ditt saltintag.

Om du har problem med levern ska startdosen halveras. Din läkare kommer gradvis att öka din dos.

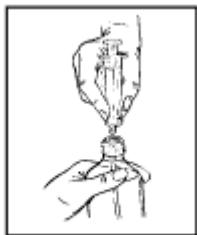
Anvisningar för spädning av Xyrem

Följande anvisningar förklarar hur man förbereder Xyrem. Läs anvisningarna noga och följ dem steg för steg.

Till din hjälp innehåller Xyrem-kartongen 1 flaska läkemedel, en flaskadapter, en mätspruta och två doseringskoppar med barnskyddande lock.

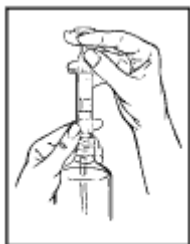
1. Ta av flaskans lock genom att trycka ned och vrida locket moturs (mot vänster). Efter att du tagit av locket ska flaskan ställas upprätt på en bordsskiva. Det finns en försegling av plasttäckt folie längst upp på flaskan som måste tas bort innan flaskan används första gången. Håll flaskan i upprätt läge och tryck samtidigt in flaskadaptern i flaskans hals. Detta behöver bara göras första gången flaskan öppnas. Adaptern kan sedan bli kvar i flaskan för all senare användning.

2. För därefter in mätsprutans spets i flaskans mittöppning och tryck stadigt nedåt (se figur 1).



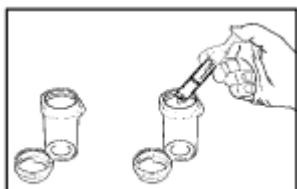
Figur 1

3. Medan du håller flaskan och sprutan med ena handen drar du upp den ordinerade dosen med den andra handen genom att dra i kolven. OBS: Läkemedel kommer inte att flöda in i sprutan om inte flaskan hålls i upprätt läge (se figur 2).



Figur 2

4. Ta bort sprutan från flaskans mittöppning. Töm läkemedlet från sprutan i en av de tillhandahållna doseringskopparna genom att trycka ned kolven (se figur 3). Upprepa detta steg med den andra doseringskoppen. Tillsätt därefter cirka 60 ml vatten till varje doseringskopp (60 ml är omkring fyra matskedar).



Figur 3

5. Sätt på de medföljande locken på doseringskopparna och vrid varje lock medurs (mot höger) tills det klickar och låser sig i barnskyddande läge (se figur 4). Skölj ur sprutan med vatten.



Figur 4

6. Strax innan du lägger dig ska du ställa din andra dos intill din säng. Du kan behöva ställa en väckarklocka så att du vaknar för att ta den andra dosen tidigast 2,5 timmar och senast 4 timmar efter din första dos. Ta av locket från den första doseringskoppen genom att trycka ned den barnskyddande låsfliken och vrida locket moturs (mot vänster). Drink hela den första dosen medan du sitter i sängen, sätt tillbaka locket på koppen, och lägg dig sedan genast ned.

7. När du vaknar 2,5 till 4 timmar senare tar du av locket från den andra doseringskoppen. Drick hela den andra dosen medan du sitter i sängen och direkt innan du lägger dig ned för att fortsätta sova. Sätt tillbaka locket på den andra koppen.

Om du upplever att Xyrem har för stark eller för svag effekt, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Om du har tagit för stor mängd av Xyrem

Symtom på överdosering av Xyrem är bland annat upprördhet, förvirring, nedsatt rörlighet, nedsatt andning, dimsyn, kraftig svettning, huvudvärk, kräkningar, sänkt medvetandenivå som leder till koma och anfall. Om du tar eller råkar få i dig mer Xyrem än vad du blivit tillsagd att ta ska du genast söka akut läkarhjälp. Du ska ta med dig den märkta läkemedelsflaskan, även om den är tom.

Om du har glömt att ta Xyrem

Om du glömmet att ta den första dosen ska du ta den så snart du kommer ihåg den, och sedan fortsätta som förut. Om du missar den andra dosen, hoppa över den dosen och ta inte Xyrem igen förrän nästa natt. Ta inte dubbla doser för att kompensera glömd dos.

Om du slutar att ta Xyrem

Du ska fortsätta ta Xyrem hela den tid som din läkare anvisat dig. Du kan finna att dina kataplexiattacker kommer tillbaka om du avbryter din medicinerings och du kan uppleva sömnlöshet, huvudvärk, ångest, yrsel, sömnproblem, sömnhet, hallucination och onormala tankar. Om du låter bli att ta Xyrem under mer än 14 dagar i följd bör du kontakta din läkare eftersom du bör återuppta användningen av Xyrem med en reducerad dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Dessa är vanligen lindriga till måttliga. Om du får någon av dessa biverkningar ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 användare):

Illamående, yrsel, huvudvärk

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 användare):

Sömnproblem inklusive sömnlöshet, dimsyn, hjärtklappning, kräkningar, magsmärtor, diarré, anorexi, minskad aptit, viktnedgång, svaghet, onormala drömmar, trötthet, känsla av berusning, sömnförlamning, sömnhet, skakningar, förvirring/desorientering, mardrömmar, sömngång, sängvätning, svettningar, depression, muskelspasmer, svullnad, fallolycka, ledvärk, ryggvärk, överdriven sömnhet under dagtid, balansrubbingar, bristande uppmärksamhet, störd känslighet särskilt för beröring, onormala känselömmelser, dåsigheit, onormal smak, ångest, svårighet att somna under natten, nervositet, känsla av rotation (yrsel), urininkontinens, andfåddhet, snarkning, nästäppa, hudutslag, bihåleinflammation, inflammation i näsa och svalg, höjt blodtryck.

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 användare):

Psykos (en psykisk sjukdom som kan innefatta hallucinationer, osammanhängande tal eller oorganiserat och upprört beteende), paranoia, onormala tankar, hallucinationer, upprördhet, självmordsförsök, svårighet att somna, restless legs ("rastlösa ben", en form av domnande och stickande känsla i benen), glömska, myokloni (ofrivilliga muskelsammandragningar), ofrivillig tömning av tarmen, överkänslighet.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Krampanfall, minskat andningsdjup eller -frekvens, näselfeber, självmordstankar, korta andningsuppehåll under sömnen, upprymdhet, muntorrhet, svullnad av ansikte (angioödem), uttorkning, panikattacker, mani/bipolär sjukdom, vanföreställningar, bruxism (tandgnissling och sammanbitna käkar), ökat behov av att kissa/urinträngningar, nokturi (ökad urinerings på natten), tinnitus (ringande eller sus i öronen), sömnrelaterad ätstörning, medvetlöshet, ökad aptit, irritabilitet, aggression, dyskinesi (t.ex. onormala, okontrollerade rörelser i armar och ben), tankar på att begå våldshandlingar (inklusive skada andra), mjäll och ökad sexuell lust.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det **nationella rapporteringssystemet** listat i **bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xyrem ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan efter (EXP). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Efter spädning i doseringsbägare, ska det utspädda läkemedlet användas inom 24 timmar.

När du har öppnat en flaska Xyrem ska allt innehåll som du inte använt inom 40 dagar efter öppnandet kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är natriumoxibat. Varje ml innehåller 500 mg natriumoxibat.
- Övriga innehållsämnen är renat vatten, äppelsyra och natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xyrem tillhandahålls i en 240 ml barnstensfärgad plastflaska som innehåller 180 ml oral lösning och försluts med ett barnskyddande skruvlock. När flaskan levereras finns en försegling av plasttäckt folie längst upp på flaskan under skruvlocket. Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter, en mätspruta av plast och två doseringskoppar med barnskyddande lock.

Xyrem är en klar till lätt halvgenomskinlig lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Av din läkare ska du ha fått ett informationspaket om Xyrem som innehåller ett häfte om hur läkemedlet ska tas, patientinformation med vanliga frågor och svar samt ett patientkort.

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för natriumoxibat (oral användning) är CHMP:s slutsatser följande:

Under rapporteringsintervallet rapporterades 24 fall (icke-allvarliga) av nokturi och därmed har det sammanlagt rapporterats 321 fall (4 allvarliga). Det rapporterades 8 medicinskt bekräftade fall av nokturi med kompatibel kronologi och/eller att symtomet försvann vid utsättning (dechallenge) och/eller att symtomet återkom vid återinsättning (rechallenge). Bland dem fanns 6 fall med kompatibel kronologi mellan 1 till 30 dagar. Vid 2 av dessa fall rapporterades att symtomet försvann vid utsättning (dechallenge).

Baserat på en övergripande granskning och utvärdering av säkerhetsdata och med tanke på antalet fall som uppvisade ett potentiellt tidsmässigt samband med nokturi, relevant dechallenge och rechallenge med natriumoxibat och möjligt samt biologiskt sannolikt ökat vätskeintag på grund av salthalt och urinutsöndring av det upplösta ämnet till följd av saltbelastning, ansåg PRAC att ett orsakssamband mellan användning av natriumoxibat och förekomsten av nokturi inte kan uteslutas. Därför bör produktinformationen för produkter som innehåller natriumoxibat (oral användning) uppdateras till att omfatta "nokturi" med en frekvens som inte är känd i avsnitt 4.8 i produktresumén och i bipacksedeln.

Med anledning av de uppgifter som presenteras i de granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) ansåg PRAC att ändringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller natriumoxibat (oral användning) var berättigade.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för natriumoxibat (oral användning) anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller natriumoxibat (oral användning) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.