

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xyrem 500 mg/ml oral opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 500 mg natriumoxybat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning.

Den orale opløsning er klar til let opaliserende.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af narkolepsi med katapleksi hos voksne patienter, unge og børn fra 7 år.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør påbegyndes og fortsættes under vejledning af en læge med erfaring i behandling af narkolepsi. Læger skal nøje overholde kontraindikationer, advarsler og forsigtighedsregler.

#### Dosering

##### Voksne

Den anbefalede startdosis er 4,5 g natriumoxybat/dag fordelt på to lige store doser á 2,25 g. Dosis bør titreres til effekt baseret på virkning og tolerabilitet (se pkt. 4.4) til en maksimal dosis på 9 g/dag fordelt på to lige store doser á 4,5 g ved op- eller nedjustering i intervaller på 1,5 g/dag (dvs. 0,75 g/dosis). Det anbefales, at der minimum går 1 til 2 uger mellem hver øgning af dosis. Den daglige dosis på 9 g bør ikke overskrides på grund af muligheden for svære symptomer ved doser på 18 g eller mere/dag (se pkt. 4.4).

Enkeldoser på 4,5 g bør ikke gives, medmindre patienten tidligere er titreret til dette dosisniveau.

Ved samtidig administration af natriumoxybat og valproat (se pkt. 4.5) bør dosis af natriumoxybat reduceres med 20 %. Når natriumoxybat og valproat administreres samtidigt, er den anbefalede startdosis 3,6 g natriumoxybat/dag, som administreres oralt fordelt på to lige store doser á ca. 1,8 g. Hvis der er behov for samtidig behandling med natriumoxybat og valproat, bør patientens respons og tolerabilitet monitoreres og dosis tilpasses i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.4).

#### Ophør med Xyrem-behandlingen

Effekten ved ophør med natriumoxybat har ikke været systematisk evalueret i kontrollerede, kliniske studier (se pkt. 4.4).

Hvis patienten ophører med at tage lægemidlet i mere end 14 dage i træk, bør titrering genoptages fra laveste dosis.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Ældre patienter skal monitoreres nøje for hæmning af motoriske og/eller kognitive funktioner under behandling med natriumoxybat (se pkt. 4.4.).

#### *Nedsat leverfunktion*

Den initiale dosis bør halveres til alle patienter med nedsat leverfunktion, og respons på dosisøgninger skal monitoreres nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Alle patienter med nedsat nyrefunktion bør overveje anbefaling om reducere af natriumindtag (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Unge og børn fra 7 år med en legemsvægt på mindst 15 kg:

Xyrem administreres oralt to gange om natten. Doseringsanbefalinger findes i tabel 1.

**Tabel 1 Anbefalet dosisinitiering og -titrering af natriumoxybat til pædiatriske patienter**

Patientens vægt	Samlet daglig initialdosis (tages i 2 opdeltede doser)*	Titreringsregime (til klinisk effekt)	Anbefalet maksimal samlet daglig dosis
15 kg - < 20 kg	≤ 1 g/dag	≤ 0,5 g/dag/uge	0,2 g/kg/dag
20 kg - < 30 kg	≤ 2 g/dag	≤ 1 g/dag/uge	
30 kg - < 45 kg	≤ 3 g/dag	≤ 1 g/dag/uge	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/dag	≤ 1,5 g/dag/uge	9 g/dag

\*Ved sengetid og 2,5 til 4 timer senere. Hos børn, der sover mere end 8 timer pr. nat, kan natriumoxybat gives efter sengetid, når barnet er i sengen, i to lige store doser med 2,5 til 4 timers mellemrum.

Dosis bør titreres gradvist til virkning baseret på effektivitet og tolerabilitet (se pkt. 4.4). Det anbefales, at der minimum går 1 til 2 uger mellem hver dosisøgning. Dosisanbefalinger for Natriumoxybat (initialdosis, titreringsregime og maksimal dosis) til pædiatriske patienter er baseret på legemsvægt. Derfor skal patienternes legemsvægt kontrolleres med regelmæssige mellemrum, især under titrering, for at sikre, at den korrekte dosis natriumoxybat administreres.

Den anbefalede maksimale samlede daglige dosis er 0,2 g/kg/dag hos pædiatriske patienter, der vejer mindre end 45 kg. Hos pædiatriske patienter, der vejer 45 kg eller mere, er den maksimale samlede daglige dosis 9 g/dag.

Ved samtidig administration af natriumoxybat og valproat (se pkt. 4.5), bør dosis af natriumoxybat reduceres med 20 %, f.eks. 4,8 g/dag i stedet for 6 g/dag.

Natriumoxybats sikkerhed og virkning hos børn under 7 år er ikke klarlagt, og natriumoxybat anbefales derfor ikke til børn under 7 år. Børn, der vejer under 15 kg, bør ikke få natriumoxybat.

### Administration

Xyrem bør indtages oralt ved sengetid og igen 2,5 til 4 timer senere. Det anbefales, at begge doser Xyrem klagøres samtidigt før sengetid.

Xyrem leveres med en målesprøjte med måleinddeling og to 90 ml doseringsbægre med børnesikret låg. Hver afmålt dosis Xyrem skal hældes i doseringsbægret og fortyndes med 60 ml vand før

indtagelsen. Da mad signifikant nedsætter biotilgængeligheden af Xyrem, bør både voksne og pædiatriske patienter spise senest flere (2-3) timer før indtagelse af den første dosis Xyrem ved sengetid. Voksne og pædiatriske patienter bør altid overholde samme tidsinterval mellem dosering og måltider. Efter fortynding skal opløsningen indtages inden for 24 timer; hvis opløsningen ikke anvendes inden for 24 timer, skal den kasseres.

#### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med major depression.

Patienter med succinylsemialdehyddehydrogenasemangel.

Patienter i behandling med opioider eller barbiturater.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### **Xyrem har potentiale til at fremkalde respirationsdepression**

##### Respirationsdepression og CNS-depression

Natriumoxybat har også potentiale til at fremkalde respirationsdepression. Patienterne bør vurderes for søvnapnø før behandling, og der skal udvises forsigtighed, når behandling overvejes. Åpnø og respirationsdepression har været observeret hos fastende raske personer efter et enkelt indtag på 4,5 g (det dobbelte af den anbefalede startdosis). I forbindelse med overvågning efter markedsføring er det observeret, at brugen af natriumoxybat kan prædisponere patienterne for kvælningss fornemmelse under søvn. Patienter bør udspørges angående tegn på depression af centralnervesystemet (CNS) eller respirationsdepression. Særlig forsigtighed bør udvises over for patienter med en underliggende respirationslidelse. Patienterne bør monitoreres for tegn på respirationsdepression under behandlingen. På grund af øget risiko for søvnapnø bør patienter med et BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> monitoreres nøje, mens de tager natriumoxybat.

Ca. 80 % af patienterne, som blev behandlet med natriumoxybat i kliniske studier, fortsatte brugen af CNS-stimulantia. Hvorvidt dette havde en effekt på respirationen om natten, er uvist. Før øgning af natriumoxybatdosis (se pkt. 4.2) bør den ordinerende læge være opmærksom på, at søvnapnø forekommer hos op til 50 % af patienter med narkolepsi.

- *Benzodiazepiner*  
På grund af muligheden for øget risiko for respirationsdepression bør samtidig brug af benzodiazepiner og natriumoxybat undgås.
- *Alkohol og CNS-depressiva*  
Kombineret brug af alkohol eller ethvert CNS-depressiva og natriumoxybat kan resultere i potensering af natriumoxybats CNS-deprimerende virkning. Derfor bør patienter advares mod at indtage alkohol sammen med natriumoxybat.
- *Gamma-hydroxybutyrat (GHB)-dehydrogenase-hæmmere*  
Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som samtidig behandles med valproat eller andre GHB-dehydrogenase-hæmmere, da der er set farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktioner, når natriumoxybat administreres samtidigt med valproat (se pkt. 4.5). Hvis der er behov for samtidig administration, skal dosisjustering overvejes (se pkt. 4.2). Derudover bør patientens respons og tolerabilitet nøje monitoreres og dosis tilpasses i overensstemmelse hermed.

- *Topiramate*

Der har været kliniske observationer af koma og forhøjet GBH-plasmakoncentration efter samtidig administration af natriumoxybat og topiramate. Derfor bør patienter advares mod at bruge topiramate sammen med natriumoxybat (se pkt. 4.5).

#### Misbrugspotentiale og afhængighed

Natriumoxybat, som er et natriumsalt af GHB, er et CNS-depressivt aktivt stof med velkendt misbrugspotentiale. Før behandlingen bør lægen evaluere patienter med tidligere stofmisbrug eller disposition for udvikling af stofmisbrug. Patienterne bør monitoreres rutinemæssigt, og ved mistanke om misbrug bør natriumoxybat seponeres.

Der har været rapporteret tilfælde af afhængighed efter ulovlig brug af GHB ved hyppigt gentagne doser (18 til 250 g/dag) ud over det terapeutiske dosisinterval. Selv om der ikke er klar evidens for, at patienter i behandling med natriumoxybat i terapeutiske doser skulle kunne blive afhængige, kan dette ikke udelukkes.

#### Patienter med porfyri

Natriumoxybat anses ikke for sikkert til patienter med porfyri, da det har vist sig at føre til porfyri hos dyr og i *in vitro*-systemer.

#### Neuropsykiatriske forhold

Patienter kan blive konfuse under behandling med natriumoxybat. Hvis dette sker, bør patienten evalueres grundigt, og passende intervention bør overvejes på individuel basis. Andre neuropsykiatriske forhold inkluderer angst, psykose, paranoia, hallucinationer og agitation. Udvikling af tankeforstyrrelser, herunder tanker om at begå voldelige handlinger (herunder at skade andre) og/eller adfærdsmæssige abnormiteter, når patienter er i behandling med natriumoxybat, kræver omhyggelig og omgående evaluering.

Udvikling af depression, mens patienter er i behandling med natriumoxybat, kræver omhyggelig og omgående evaluering. Patienter med tidligere affektive lidelser (herunder depressiv sygdom, angst og bipolar lidelse), suicidalforsøg og psykose bør monitoreres særligt omhyggeligt med hensyn til udvikling af depressive symptomer og/eller suicidale tanker under behandling med natriumoxybat. Brug af natriumoxybat er kontraindiceret til patienter med major depression (pkt. 4.3).

Hvis en patient oplever inkontinens for urin eller afføring under natriumoxybatbehandling, bør den ordinerende læge tilstræbe, at der foretages undersøgelser for at udelukke underliggende ætiologi.

Der er rapporteret søvngængereri hos patienter, som i kliniske studier er behandlet med natriumoxybat. Det er uklart, om nogle eller alle disse episoder svarer til egentlig somnabulisme (en parasomni, der opstår under non-REM-søvn) eller til en anden specifik medicinsk lidelse. Risikoen for skade eller selvpåført skade bør tages i betragtning hos enhver patient, som går i søvne. Derfor skal episoder med søvngængereri evalueres grundigt, og passende foranstaltninger skal overvejes.

#### Pædiatrisk population:

##### Monitorering under titreringsfasen

Patientens tolerabilitet, især med hensyn til potentielle tegn på centralnervesystems- og respirationsdepression, skal monitoreres nøje ved hver dosisøgning under titrering. Omhyggelig monitorering bør omfatte, at forældrene/omsorgspersonerne observerer barnets vejrtrækning efter indtagelse af natriumoxybat for at vurdere, om der er abnormitet i vejrtrækningen i de første 2 timer, f.eks. højlydt vejrtrækning, søvnapnø, læbe-/ansigtscyanose. Hvis der observeres unormal vejrtrækning, skal der søges lægehjælp. Hvis der bemærkes abnormitet efter den første dosis, bør den anden dosis ikke administreres. Hvis der ikke bemærkes abnormitet, kan den anden dosis administreres. Den anden dosis bør ikke gives tidligere end 2,5 timer eller senere end 4 timer efter den første dosis. I individuelle tilfælde, f.eks. hvis det er usikkert, om forældrene/omsorgspersonerne kan varetage omhyggelig monitorering som beskrevet, anbefales natriumoxybat ikke, medmindre der kan arrangeres lægeligt opsyn med behandlingen.

Hvis der er tvivl om administration af en dosis, må der ikke administreres endnu en dosis; dette er for at reducere risikoen for overdosering.

#### Vægttab

Vægttab er almindeligt blandt patienter, der får behandling med natriumoxybat (se pkt. 4.8). Hos pædiatriske patienter er det vigtigt, at deres vægt kontrolleres med regelmæssige mellemrum, især under dosistitrering, for at sikre, at den korrekte dosis natriumoxybat administreres (se pkt. 4.2).

#### Neuropsykiatriske hændelser

Der skal udvises særlig forsigtighed hos børn og unge i forhold til vurdering af potentielle suicidale eller depressive tilstande, før behandling med natriumoxybat påbegyndes (se pkt. 4.8), og for at monitorere eventuelle behandlingsrelaterede hændelser.

#### Alkohol- og CNS-depressiva

I betragtning af risikoen for alkoholindtag blandt unge, skal det bemærkes, at alkohol kan øge natriumoxybats CNS- og respirationsdepressive virkninger yderligere hos børn – unge, der tager natriumoxybat (se pkt. 4.5).

#### Natriumindtagelse

Dette lægemiddel indeholder 182,24 mg natrium pr. 1 g natriumoxybat-dosis, svarende til 9,11 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel svarer til 82 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Xyrem anses som havende ”høj dosis” natrium. Dette bør især tages i betragtning hos personer, der følger en diæt med lavt natriumindhold.

Anbefaling om at reducere natriumindtag bør nøje overvejes ved behandling af patienter med hjertesvigt, hypertension eller nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.9).

#### Ældre

Der er meget begrænset erfaring med behandling med natriumoxybat hos ældre patienter. Ældre patienter bør derfor monitoreres nøje for hæmmet motorisk og/eller kognitiv funktion under behandling med natriumoxybat.

#### Epilepsipatienter

Krampeanfald er set hos patienter behandlet med natriumoxybat. Hos patienter med epilepsi, er sikkerhed og virkning af natriumoxybat ikke blevet klarlagt; derfor kan brug heraf ikke anbefales.

#### Rebound-effekt og abstinenssymptomer

Effekten ved ophør med natriumoxybat har ikke været systematisk evalueret i kontrollerede, kliniske studier. Hos nogle patienter kan katapleksi vende tilbage med øget frekvens ved ophør med natriumoxybatbehandling, men dette kan dog skyldes den naturlige variabilitet af sygdommen. Selv om erfaring fra kliniske studier med natrium oxybat til narkolepsi-/katapleksipatienter i terapeutiske doser ikke udviser klar evidens for abstinenssymptomer, er der i sjældne tilfælde observeret episoder med insomnia, hovedpine, angst, svimmelhed, søvnforstyrrelser, somnolens, hallucinationer og psykotiske lidelser efter ophør med GHB.

#### Uddannelsesmateriale

Ordinerende læger og patienter/omsorgspersoner vil få udleveret uddannelsesmateriale, der indeholder vigtige oplysninger om Xyrem. Materialet vil især understrege, at der hos pædiatriske patienter skal foretages en initial vurdering af patienten med hensyn til vækst- og indlæringsevne, og at der udover eventuelle bivirkninger skal indberettes eventuelle adfærdsåndringer (sociale og indlæringsmæssige) til barnets læge.

#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombineret brug af alkohol og natriumoxybat kan resultere i forstærkning af natriumoxybats CNS-depressive virkning. Patienter bør advares mod indtagelse af enhver form for alkoholisk drik i forbindelse med natriumoxybat.

Natriumoxybat bør ikke anvendes i kombination med sedative hypnotika eller andre CNS-depressive lægemidler.

##### *Sedativa og hypnotika*

Lægemiddelinteraktionsstudier hos raske voksne med natriumoxybat (enkelt dosis på 2,25 g) og lorazepam (enkelt dosis på 2 mg) og zolpidemtartrat (enkelt dosis på 5 mg) viste ingen farmakokinetiske interaktioner. Øget søvnighed blev observeret efter samtidig administration af natriumoxybat (2,25 g) og lorazepam (2 mg). Farmakodynamisk interaktion med zolpidem er ikke blevet vurderet. Når højere doser på op til 9 g natriumoxybat/dag kombineres med højere doser hypnotikum (inden for det anbefalede dosisinterval) kan farmakodynamiske interaktioner med symptomer på CNS-depression og/eller respirationsdepression ikke udelukkes (se pkt. 4.3).

##### *Tramadol*

Et interaktionsstudie hos raske voksne med natriumoxybat (enkelt dosis på 2,25 g) og tramadol (enkelt dosis på 100 mg) viste ingen farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion. Når højere doser på op til 9 g natriumoxybat/dag kombineres med højere doser opioider (inden for det anbefalede dosisinterval) kan farmakodynamiske interaktioner med symptomer på CNS-depression og/eller respirationsdepression ikke udelukkes (se pkt. 4.3).

##### *Antidepressiva*

Lægemiddelinteraktionsstudier hos raske voksne viste ingen farmakokinetiske interaktioner mellem natriumoxybat (enkelt dosis på 2,25 g) og de 2 antidepressiva protriptylinhydrochlorid (enkelt dosis på 10 mg) og duloxetin (60 mg ved steady state). Der sås ingen additiv effekt på søvnighed, når man sammenlignede enkelt-doser af natriumoxybat alene (2,25 g) og natriumoxybat (2,25 g) i kombination med duloxetin (60 mg ved steady state). Antidepressiva har været anvendt til behandling af katapleksi. En mulig additiv effekt af antidepressiva og natriumoxybat kan ikke udelukkes. Bivirkningsfrekvensen øges, når natriumoxybat administreres sammen med tricykliske antidepressiva.

##### *Modafinil*

Et interaktionsstudie hos raske voksne viste ingen farmakokinetisk interaktion mellem natriumoxybat (enkelt dosis på 4,5 g) og modafinil (enkelt dosis på 200 mg). Natriumoxybat har været administreret sammen med CNS-stimulerende lægemidler hos ca. 80 % af patienterne i kliniske studier med narkolepsi. Hvorvidt dette påvirkede respirationen om natten, er ikke kendt.

##### *Omeprazol*

Samtidig administration af omeprazol har ingen klinisk signifikant effekt på natriumoxybats farmakokinetik. Dosis af natriumoxybat kræver derfor ingen justering, når det gives sammen med proton-pumpe-hæmmere.

##### *Ibuprofen*

Lægemiddelinteraktionsstudier hos raske voksne viste ingen farmakokinetiske interaktioner mellem natriumoxybat og ibuprofen.

##### *Diclofenac*

Lægemiddelinteraktionsstudier hos raske voksne viste ingen farmakokinetiske interaktioner mellem natriumoxybat og diclofenac. Samtidig administration af natriumoxybat og diclofenac hos raske frivillige reducerede den nedsatte opmærksomhed forårsaget af administration af natriumoxybat alene målt ved psykometriske tests.

### *GHB-dehydrogenase-hæmmere*

Da natriumoxybat metaboliseres af GHB-dehydrogenase, er der en potentiel risiko for interaktion med lægemidler, som stimulerer eller hæmmer dette enzym (f.eks. valproat, phenytoin og ethosuximid) (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af natriumoxybat (6 g pr. dag) med valproat (1.250 mg pr. dag) resulterede i en stigning i den systemiske eksponering for natriumoxybat med ca. 25 %, men ingen signifikant ændring i C<sub>max</sub>. Der blev ikke observeret påvirkning af valproats farmakokinetik. De farmakodynamiske virkninger, herunder øget forringelse af den kognitive funktion og søvnighed, var større ved samtidig administration end ved administration af stofferne alene. Hvis der er behov for samtidig administration, bør patientrespons og tolerabilitet monitoreres og dosis om nødvendigt justeres (se pkt. 4.2).

### *Topiramate*

Da der har været klinisk(e) observation(er) af koma og forhøjet GBH-plasmakoncentration hos patienter efter samtidig administration af natriumoxybat og topiramate, kan mulige farmakodynamiske og farmakokinetiske interaktioner ikke udelukkes ved samtidig administration af natriumoxybat og topiramate (se pkt. 4.4).

***In vitro*-studier med poolede, humane levermikrosomer indikerer, at natriumoxybat ikke signifikant hæmmer aktiviteten af de humane isoenzymer (se pkt. 5.2).**

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Dyrestudier har ikke påvist teratogenicitet, men embryonaldød er set i studier med både rotter og kaniner (se pkt. 5.3).

Data fra anvendelse af natriumoxybat hos et begrænset antal gravide kvinder, som blev eksponeret i 1. trimester, tyder på en mulig øget risiko for spontan abort. Der er ikke andre relevante epidemiologiske data tilgængelige. Begrænsede data fra anvendelse af natriumoxybat hos gravide kvinder i 2. og 3. trimester indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af natriumoxybat.

Natriumoxybat bør ikke anvendes under graviditet.

### Amning

Natriumoxybat og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Ændringer i søvnmønster er observeret hos ammede spædbørn fra eksponerede mødre, som kan være konsistent med natriumoxybats påvirkninger af nervesystemet. Natriumoxybat bør ikke anvendes under amning.

### Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende natriumoxybats virkning på fertilitet. GBH har ikke forårsaget negative virkninger relateret til fertilitet i studier med han- og hunrotter ved doser på op til 1.000 mg/kg/dag.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Natriumoxybat påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

I mindst 6 timer efter indtagelse af natriumoxybat må patienter ikke deltage i aktiviteter, som kræver fuld mental opmærksomhed eller motorisk koordination, såsom at betjene maskiner og køre bil.

Når patienter starter med at tage natriumoxybat og indtil de ved, om dette lægemiddel har en hangover-effekt til næste dag, bør de udvise særlig forsigtighed, når de kører bil og betjener maskiner eller udfører enhver anden opgave, som kan være farlig eller kræver fuld mental opmærksomhed.



Hos pædiatriske patienter skal læger og forældre eller omsorgspersoner være opmærksomme på, at, hvis forholdet mellem den daglige dosis og legemsvægten overstiger 0,1 g/kg/dag, ventetiden kan være længere end 6 timer, afhængigt af den individuelle følsomhed.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

#### Kliniske studier

Sikkerhedsprofilen var kvalitativt den samme i studier med voksne og børn.

Hos voksne var de hyppigst rapporterede bivirkninger svimmelhed, kvalme og hovedpine, som optræder hos 10 % til 20 % af patienterne. De mest alvorlige bivirkninger er suicidalforsøg, psykose, respirationsdepression og kramper.

Natriumoxybats virkning og sikkerhed til behandling af narkolepsisymptomer hos voksne blev dokumenteret i fire randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier med parallelle grupper med patienter, der havde narkolepsi med katapleksi med undtagelse af ét studie, hvor katapleksi ikke var et inklusionskriterium. Der blev også udført to fase 3 og et fase 2 dobbeltblinde, placebokontrollerede studier med parallelle grupper for at vurdere natriumoxybat til indikationen fibromyalgi hos voksne. Derudover blev der udført randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede, *crossover* lægemiddelinteraktionsstudier med ibuprofen, diclofenac og valproat med raske voksne personer, og disse er opsummeret i pkt. 4.5.

#### Erfaring efter markedsføring

Ud over de bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske studier, er der også rapporteret bivirkninger efter markedsføring. Det er ikke altid muligt at estimere en pålidelig frekvens af deres forekomst i den befolkning, der skal behandles.

### Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er anført i henhold til MedDRA-systemorganklasser.

Frekvensinddeling: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); Almindelig ( $\geq 1/100$  og  $< 1/10$ ); Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  og  $< 1/100$ ); Sjælden ( $\geq 1/10.000$  og  $< 1/1.000$ ); Meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensinddeling er bivirkningerne opført efter faldende sværhedsgrad.

### Infektioner og parasitære sygdomme

*Almindelig*: nasopharyngitis, sinusitis

### Immunsystemet

*Ikke almindelig*: overfølsomhed

### Metabolisme og ernæring

*Almindelig*: anoreksi, nedsat appetit

*Ikke kendt*: dehydrering, øget appetit

### Psykiske forstyrrelser

*Almindelig*: depression, katapleksi, angst, unormale drømme, konfusionstilstand, desorientering, mareridt, søvngænger, søvnproblemer, søvnløshed, middelsvær søvnløshed, nervøsitet

*Ikke almindelig*: suicidalforsøg, psykose, paranoia, hallucinationer, abnorm tankegang, agitation, initial søvnløshed

*Ikke kendt*: suicidale tanker, drabstanker, aggression, eufori, søvnrelateret spiseforstyrrelse, panikanfald, mani/bipolar lidelse, vrangforestillinger, bruksisme, irritabilitet og øget libido

### Nervesystemet

*Meget almindelig:* svimmelhed, hovedpine

*Almindelig:* søvn paralyse, somnolens, tremor, balanceproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, hypæstesi, paræstesi, sedation, dysgeusi

*Ikke almindelig:* myoklonus, amnesi, *restless legs* syndrom (RLS)

*Ikke kendt:* kramper, tab af bevidsthed, dyskinesi

### Øjne

*Almindelig:* sløret syn

### Øre og labyrint

*Almindelig:* vertigo

*Ikke kendt:* tinnitus

### Hjerte

*Almindelig:* palpitationer

### Vaskulære sygdomme

*Almindelig:* hypertension

### Luftveje, thorax og mediastinum

*Almindelig:* dyspnø, snorken, nasal kongestion

*Ikke kendt:* respirationsdepression, søvnapnø, kvælningfølelse

### Mave-tarm-kanalen

*Meget almindelig:* kvalme (hyppigheden af kvalme er højere hos kvinder end hos mænd)

*Almindelig:* opkastning, diarré, smerter i øvre abdomen

*Ikke almindelig:* fækal inkontinens

*Ikke kendt:* mundtørhed

### Hud og subkutane væv

*Almindelig:* hyperhidrose, udslæt

*Ikke kendt:* urticaria, angioødem, seborrhea

### Knogler, led, muskler og bindevæv

*Almindelig:* artralgi, muskelpasmer, rygsmerter

### Nyrer og urinveje

*Almindelig:* natlig enurese, urininkontinens

*Ikke kendt:* pollakisuri/imperiøs vandladning, nykturi

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Almindelig:* asteni, træthed, følelse af at være fuld, perifere ødemer

### Undersøgelser

*Almindelig:* blodtryksforhøjelse, vægttab

### Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

*Almindelig:* fald

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hos nogle patienter kan kataplexi vende tilbage med en hyppigere frekvens, når natriumoxybat behandling ophører, men dette kan være på grund af den naturlige variabilitet af sygdommen. Skønt erfaring fra kliniske studier med natriumoxybat til narkolepsi-/kataplexipatienter i terapeutiske doser ikke udviser klar evidens for et seponeringsyndrom, er der i sjældne tilfælde observeret bivirkninger i form af insomnia, hovedpine, angst, svimmelhed, søvnforstyrrelser, somnolens, hallucinationer, og psykotiske tilstande ved ophør med GHB.

## Særlige populationer

### Pædiatrisk population

Hos den pædiatriske population blev natriumoxybats virkning og sikkerhed ved behandling af narkolepsi med katapleksisymptomer fastlagt i et fase 2/3 dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret multicenter-tilbagetrækningsstudie.

I et studie med børn og unge var de hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE'er) enurese (18,3 %), kvalme (12,5 %), opkastning (8,7 %) og vægttab (8,7 %), nedsat appetit (6,7 %), hovedpine (5,8 %), svimmelhed (5,8 %). Der blev også rapporteret bivirkninger med suicidale tanker (1 %) og akut psykose (1 %) (se pkt. 4.4 og pkt. 5).

Hos nogle børn mellem 7 og < 18 år har overvågning efter markedsføringen vist, at natriumoxybat blev seponeret på grund af unormal adfærd, aggression og humørændringer.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Information om tegn og symptomer forbundet med overdosering med natriumoxybat er begrænset. De fleste data stammer fra ulovlig brug af GHB. Natriumoxybat er natriumsaltet af GHB.

Abstinenssymptomer er observeret uden for det terapeutiske interval.

### Symptomer

Patienter har udvist varierende grad af nedsat bevidsthed, som kan skifte hurtigt mellem en konfus, agiteret kampberedt tilstand med ataksi og koma. Emese (selv ved bevidsthedssløring), diaphores, hovedpine, og hæmmede psykomotoriske færdigheder kan ses. Sløret syn har været rapporteret. Tiltagende dybde af koma er observeret ved højere doser samt acidose. Myoklonus og tonisk-kloniske anfald har været rapporteret. Der er rapporteret tilfælde med kompromitteret respirationsfrekvens og -dybde og tilfælde med livstruende respirationsdepression, som gjorde intubation og ventilation nødvendig. Cheyne-Stokes respiration og apnø er set. Bradykardi og hypotermi kan forekomme i forbindelse med bevidstløshed, lige så vel som muskulær hypotoni, men med intakte senerereflekser. Bradycardi har responderet på intravenøs administration af atropin. Der er rapporteret tilfælde af hypernatriæmi med metabolisk alkalose i forbindelse med samtidig brug af NaCl-infusion.

### Behandling

Ventrikelskylning bør overvejes ved mistanke om samtidig indtagelse af andre stoffer. Da emese kan opstå i tilfælde af bevidsthedssløring, skal passende lejring (aflåst sideleje) og beskyttelse af luftvejene ved intubation sikres. Selv om brækrefleksen kan forsvinde hos dybt komatøse patienter, kan selv bevidstløse patienter modarbejde intubation, og *rapid sequence induction* (uden brug af sedativa) bør overvejes.

Der kan ikke forventes ophævelse af den CNS-depressive effekt af natriumoxybat ved administration af flumazenil. Der er utilstrækkelig evidens til at anbefale brug af naloxon til behandling af en overdosis med GHB. Brug af hæmodialyse og andre metoder til ekstrakorporal lægemiddelelimination har ikke været undersøgt i forbindelse med natriumoxybatoverdosis, men er blevet rapporteret i tilfælde af acidose på grund af GHB-overdosis. På grund af den hurtige metabolisme af natriumoxybat kan disse tiltag imidlertid muligvis ikke betale sig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på centralnervesystemet, ATC-kode: N07XX04.

Natriumoxybat er et CNS-depressivt lægemiddel, som nedsætter udtalt søvnighed og katapleksi i dagtimerne hos patienter med narkolepsi og modificerer søvnmønsteret, hvilket reducerer afbrudt nattesøvn. Den præcise mekanisme for natriumoxybats effekt er ukendt, men det antages, at natriumoxybat virker ved at promovere slow (delta) wave-søvn og konsolidere nattesøvnen. Natriumoxybat, administreret før nattesøvnen, øger søvnstadiet 3 og 4 og øger søvnlatens, mens det reducerer frekvensen af sleep onset REM-perioder (SOREMPs). Andre mekanismer, som stadig mangler at blive klarlagt, kan også være involveret.

I den kliniske forsøgsdatabase fortsatte mere end 80 % af patienterne med samtidig anvendelse af stimulerende midler.

#### Voksne

Natriumoxybats effektivitet til behandling af narkolepsisymptomer, blev dokumenteret i fire randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier med parallelle grupper (studie 1, 2, 3 og 4) med patienter, der havde narkolepsi med katapleksi, en undtagelse var studie 2, hvor katapleksi ikke var et inklusionskrav. Samtidig anvendelse af stimulerende midler var tilladt i alle studier (undtaget den aktive behandlingsfase i studie 2); antidepressiva blev seponeret før den aktive behandling i alle studier med undtagelse af studie 2. I hvert studie blev den daglige dosis fordelt på to lige store doser. Hver nat blev den første dosis indtaget ved sengetid og den anden dosis blev indtaget 2,5 til 4 timer senere.

**Tabel 2 Sammenfatning af kliniske studier ved anvendelse af natriumoxybat til behandling af narkolepsi**

Studie	Primær effekt	N=	Sekundær effekt	Varighed	Aktiv behandling og dosering (g/d)
Studie 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Sleep Architecture/ Katapleksi/Naps/FOSQ	8 uger	Natriumoxybat 4,5-9
Studie 2	EDS (MWT)	231	Sleep Architecture/ ESS/CGIc/Naps	8 uger	Natriumoxybat 6-9 Modafinil 200-600 mg
Studie 3	Katapleksi	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 uger	Natriumoxybat 3-9
Studie 4	Katapleksi	55	Ingen	4 uger	Natriumoxybat 3-9

EDS – *Excessive daytime sleepiness* (udtalt søvnighed om dagen);

ESS – *Epworth Sleepiness Scale* (Epsworths skala for søvnighed);

MWT – *Maintenance of Wakefulness Test* (test for opretholdelse af vågenhed);

Naps – (antal utilsigtede episoder med blunden i løbet af dagen);

CGIc – *Clinical Global Impression of Change* (klinisk global vurdering af ændring);

FOSQ – *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* (funktionelle resultater fra spørgeskema om søvn)

Studie 1 inkluderede 246 patienter med narkolepsi og omfattede en uges optitreringsfase. De primære målinger af virkning omfattede ændringer i udtalt søvnighed i dagtimerne, målt iht. Epworth Sleepiness Scale (ESS), samt ændringen i den overordnede alvorlighed af patientens narkolepsisymptomer, vurderet af den ansvarlige læge for undersøgelsen ved brug af *Clinical Global Impressions of Change* (CGI-c)-målingen.

**Tabel 3 Sammenfatning af ESS i studie 1**

<b>Epworth Sleepiness Scale (ESS; range 0-24)</b>				
Doseringsgruppe [g/d (n)]	<i>Baseline</i>	Slutværdi	Median af ændring fra <i>baseline</i>	Ændring fra <i>baseline</i> sammenlignet med placebo (p-værdi)
Placebo (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	< 0,001

**Tabel 4 Sammenfatning af CGI-c i studie 1**

<b>Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)</b>		
Dosisgruppe [g/d (n)]	Responderende patienter* N (%)	Ændring fra <i>baseline</i> sammenlignet med placebo (p-værdi)
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 data blev analyseret således, at responderende patienter blev defineret som de patienter, der fik det rigtig meget bedre eller meget bedre.

Studie 2 sammenlignede effekten af oralt administreret natriumoxybat, modafinil og natriumoxybat + modafinil, med placebo til behandling af søvnighed i dagtimerne ved narkolepsi. I den 8 ugers dobbeltblinde periode tog patienterne enten modafinil som fast dosis eller tilsvarende placebo. Natriumoxybatdosis og den ækvivalerende placebodosis var på 6 g/dag de første 4 uger og blev øget til 9 g/dag i de resterende 4 uger. Den primære måling af virkning var udtalt søvnighed i dagtimerne, målt ved objektiv respons i MWT.

**Tabel 5 Sammenfatning af MWT i studie 2**

<b>STUDIE 2</b>				
Dosisgruppe	<i>Baseline</i>	Slutværdi	Den gennemsnitlige ændring fra <i>baseline</i>	Slutværdi sammenlignet med placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoxybat (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoxybat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

Studie 3 involverede 136 narkolepsipatienter med moderat til alvorlig katapleksi (median på 21 katapleksianfald pr. uge) ved *baseline*. De primære målinger af virkning i dette studie omfattede frekvensen af katapleksianfald.

**Tabel 6 Sammenfatning af resultat i studie 3**

Dosering	Antal patienter	Katapleksianfald		
		<i>Baseline</i>	Median af ændring fra <i>baseline</i>	Ændring fra <i>baseline</i> sammenlignet med placebo (p-værdi)
Studie 3				
		Median af anfald/uge		
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 involverede 55 narkolepsipatienter, som ikke-blindet havde taget natriumoxybat i 7 til 44 måneder. Patienterne randomiseredes til fortsat behandling med natriumoxybat i deres fastsatte doser eller til placebo. Studie 4 var specifikt designet til vurdering af den fortsatte virkning af natriumoxybat efter langtidsbrug. Den primære måling af virkning i dette studie omfattede hyppigheden af katapleksianfald.

**Tabel 7 Sammenfatning af resultat i studie 4**

Behandlingsgruppe	Antal patienter	Katapleksianfald		
		<i>Baseline</i>	Median af ændring fra <i>baseline</i>	Ændring fra <i>baseline</i> sammenlignet med placebo (p-værdi)
Studie 4				
		Median af anfald/to uger		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natriumoxybat	26	1,9	0	p <0,001

I studie 4 var svaret numerisk tilsvarende for patienter behandlet med doser på 6 til 9 g/dag, men ingen effekt observeredes hos patienter behandlet med lavere doser end 6 g/dag.

#### Pædiatrisk population

Effektiviteten af natriumoxybat hos pædiatriske patienter med narkolepsi med katapleksi blev dokumenteret i et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret multicenter-tilbagestrøkningsstudie.

Dette studie påviste den kliniske virkning af natriumoxybat til behandling af katapleksi og ekstrem daglig søvnighed (EDS) ved narkolepsi hos pædiatriske personer.

63 patienter blev randomiseret i virkningspopulationen, hvor det primære virkningsendepunkt i dette studie var at ændre antallet af ugentlige katapleksianfald mellem de sidste to uger i perioden med fastsat dosis og den dobbeltblindede periode.

Under den dobbeltblindede periode var medianændringen (Q 1, Q 3) i forhold til *baseline* (dvs. de sidste 2 uger af perioden med fastsat dosis) i det ugentlige antal katapleksianfald 12,71 (3,44; 19,77) hos patienter randomiseret til placebo og 0,27 (-1,00; 2,50) hos patienter randomiseret til natriumoxybat.

**Tabel 8 Sammenfatning af resultater for studie 13-005 hos børn/unge**

Behandlingsgruppe	Antal patienter	Ugentligt antal katapleksianfald (median)		
		<i>Baseline</i> (dvs. sidste 2 uger af perioden med fastsat dosis)	Dobbelblindet periode	Ændring fra <i>baseline</i>
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Natriumoxybat	31	3,50	3,77	0,27
p-værdi				< 0,0001

Når der blev udført undergruppeanalyser efter aldersgruppe (7-11 år og 12-17 år) for det primære endepunkt, blev der observeret tilsvarende resultater. Under den dobbeltblindede behandlingsperiode blandt patienter fra 7 til 11 år var medianændringen (Q 1, Q 3) i forhold til *baseline* i det ugentlige antal katapleksianfald 18,32 (7,58; 35,75) for patienter randomiseret til placebo og 0,13 (-1,15; 2,05) for patienter randomiseret til natriumoxybat ( $p < 0,0001$ ). Under den dobbeltblindede behandlingsperiode blandt patienter fra 12 til 17 år var medianændringen (Q 1, Q 3) i forhold til *baseline* i det ugentlige antal katapleksianfald 9,39 (1,08; 16,12) for patienter randomiseret til placebo og 0,58 (-0,88; 2,58) for patienter randomiseret til natriumoxybat ( $p = 0,0044$ ).

Under den dobbeltblindede behandlingsperiode var medianændringen (Q 1, Q 3) for det sekundære endepunkt (ændring i ESS-scorer) i forhold til *baseline* (som fandt sted ved besøg 3 – slutningen af perioden med fastsat dosis) i *Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent* scorer (ESS-CHAD) 3,0 (1,0; 5,0) for patienter randomiseret til placebo og 0,0 (-1,0; 2,0) for patienter randomiseret til natriumoxybat. Sammenligningen af rangændringen i forhold til *baseline* mellem behandlinger var statistisk signifikant ( $p = 0,0004$ ), når den blev analyseret med ANCOVA-modellering indeholdende behandling som en faktor og rang-baselineværdi som en kovariat. Patienter randomiseret til placebo havde i gennemsnit højere ESS (CHAD)-scorer ved *baseline* sammenlignet med patienter, der fik natriumoxybat.

**Tabel 9 Oversigt over ESS (CHAD)-score under den dobbeltblindede behandlingsperiode (virkningspopulation)**

Behandlingsgruppe	Antal patienter	Ændring i ESS (CHAD)-score (median)		
		<i>Baseline</i> (Besøg 3 - slutningen af perioden med fastsat dosis)	Slutningen af den dobbeltblindede behandlingsperiode (besøg 4)	Ændring fra <i>baseline</i>
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Natriumoxybat	31	8,0	9,0	0,0
p-værdi				0,0004

Forkortelser: ESS (CHAD) = *Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents*

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Natriumoxybat absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration; absorptionen forsinkes og nedsættes ved indtagelse af måltider med højt fedtindhold. Det udskilles hovedsageligt ved metabolisme med en halveringstid på 0,5 – 1 time. Farmakokinetikken er ikke-lineær med øgning af arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) vs. tidskurven på 3,8 gange, når dosis fordobles fra 4,5 g til 9 g. Farmakokinetikken ændres ikke med gentagne doser.

### Absorption

Natriumoxybat absorberes hurtigt efter oral administration med en absolut biotilgængelighed på omkring 88 %. Gennemsnitlige, maksimale plasmakoncentrationer (1. og 2. maksimum) efter administration af en daglig dosis på 9 g fordelt på to lige store doser givet med 4 timers mellemrum var henholdsvis 78 og 142 µg/ml. Den gennemsnitlige tid til peakplasmakoncentrationer ( $T_{max}$ ) strakte sig fra 0,5 til 2 timer i otte farmakokinetiske studier. Efter oral administration øges plasmaniveauer af natriumoxybat mere end proportionalt for hver dosisøgning. Enkeldoser over 4,5 g har ikke været undersøgt. Administration af natriumoxybat umiddelbart efter et måltid med højt fedtindhold resulterede i forsinket absorption (gennemsnitlig  $T_{max}$  steg fra 0,75 timer til 2,0 timer) og en reduktion i peak-plasmaniveau ( $C_{max}$ ) med gennemsnitligt 58 % og systemisk tilgængelighed (AUC) med 37 %.

### Fordeling

Natriumoxybat er et hydrofilt stof med et tilsyneladende fordelingsvolumen på gennemsnitlig 190-384 ml/kg. Ved natriumoxybatplasmakoncentrationer fra 3 til 300 µg/ml er mindre end 1 % bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformation

Dyrestudier tyder på, at metabolisme er den mest betydningsfulde udskillelsesvej for natriumoxybat ved produktion af kuldioxid og vand via Krebs' cyklus og sekundært ved  $\beta$ -oxidation. Den primære vej involverer et cytosol  $NADP^+$ -forbundet enzym, GHB-dehydrogenase, som katalyserer omdannelsen af natriumoxybat til succinylsemialdehyd, som derefter biotransformerer til succinylsyre af enzymet succinylsemialdehyddehydrogenase. Succinylsyre indgår i Krebs' cyklus, hvor det metaboliseres til kuldioxid og vand. Et andet mitochondrielt oxidoreduktase-enzym, en transhydrogenase, katalyserer også omdannelsen til succinylsemialdehyd i tilstedeværelse af  $\alpha$ -ketoglutarat. En alternativ biotransformationsvej involverer  $\beta$ -oxidation via 3,4-dihydroxybutyrat til Acetyl CoA, som derefter indgår i citronsyrecyklus, hvilket resulterer i dannelsen af kuldioxid og vand. Ingen aktive metabolitter er identificeret.

*In vitro* studier med poolede, humane levermikrosomer indikerer, at natriumoxybat ikke signifikant hæmmer aktiviteten af de humane isoenzymer: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, eller CYP3A op til en koncentration på 3 mM (378 µg/ml). Disse niveauer er væsentlig højere end dem, der opnås med terapeutiske doser.

### Elimination

Udskillelse af natriumoxybat foregår næsten udelukkende ved biotransformation til kuldioxid, som derefter elimineres ved expiration. I gennemsnit forekommer mindre end 5 % uændret lægemiddel i human urin inden for 6 til 8 timer efter dosering. Fækal elimination er minimal.

Særlige populationer

### Ældre

Hos et begrænset antal patienter over 65 år var natriumoxybats farmakokinetik ikke forskellig sammenlignet med patienter under 65 år.

### Pædiatrisk population

Natriumoxybats vigtigste farmakokinetiske egenskaber hos pædiatriske patienter er tilsvarende dem, der er rapporteret i farmakokinetiske studier med natriumoxybat hos voksne.

Pædiatriske og voksne patienter, som får samme mg/kg dosis, har tilsvarende plasmakoncentration-tidsprofiler (se pkt. 4.2)

### Nedsat nyrefunktion

Fordi nyrerne ikke har en signifikant rolle i udskillelsen af natriumoxybat, er der ikke foretaget farmakokinetiske studier med patienter med nedsat nyrefunktion; ingen effekt af nyrefunktionen på natriumoxybats farmakokinetik er forventelig.



### Nedsat leverfunktion

Natriumoxybat undergår signifikant præsystemisk (hepatisk first-pass) metabolisme. Efter en enkel oral dosis på 25 mg/kg fordobles AUC-værdier hos cirrotiske patienter med en tilsyneladende oral clearance-reduktion fra 9,1 hos raske voksne til 4,5 og 4,1 ml/min/kg henholdsvis i klasse A (uden ascites) og klasse C (med ascites). Eliminationshalveringstiden var signifikant længere i klasse C- og klasse A-patienter end i kontrolgruppen (mean  $t_{1/2}$  på 59 og 32 vs. 22 minutter). Startdosis bør halveres hos alle patienter med nedsat leverfunktion, og respons på dosisøgning bør monitoreres nøje (se pkt. 4.2).

### Race

Raceeffekt på metabolisering af natriumoxybat er ikke undersøgt.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Gentagen administration af natriumoxybat til rotter (90 dage og 26 uger) og til hunde (52 uger) resulterede ikke i nogen signifikante fund i den kliniske kemi og mikro- og makropatologi. Behandlingsrelaterede kliniske tegn var hovedsagelig relateret til sedation, nedsat fødeindtagelse og sekundære forandringer i legemsvægt, vægtøgning og organvægt. Eksponeringen i rotter og hunde ved NOEL var lavere (~50 %) end hos mennesker. Natriumoxybat var ikke-mutagent og ikke-klastogent i *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Gamma Butyrolacton (GBL), en *pro-drug* til GHB, som testedes ved eksponering svarende til den, som forventedes i mennesker (1,21-1,64 gange), er klassificeret ved NTP som ikke-karcinogent hos rotter og muligvis karcinogent hos mus, på grund af en lille stigning i fæokromocytom, som var vanskelig at tyde på grund af høj dødelighed i højdosisgruppen. I et karcinogenicitetsstudie med rotter med oxybat identificeredes ingen substansrelaterede tumorer.

GHB havde ingen effekt på parring, almen fertilitet eller spermparametre og forårsagede ikke embryo-føtal toksicitet hos rotter, som blev eksponeret for op til 1.000 mg/kg/dag GHB (1,64 gange den humane eksponering udregnet i ikke-gravide dyr). Perinatal mortalitet steg og gennemsnitsvægten for unger blev nedsat i amningsperioden hos F<sub>1</sub>-dyr ved høje doser. Sammenhæng mellem disse udviklingseffekter og maternel toksicitet kunne ikke fastslås. Hos kaniner observeredes en vis fostertoksicitet.

I et toksicitetsstudie af 10 ugers varighed med gentagne doser hos unge rotter behandlet fra den 21. til den 90. postnatale dag, forårsagede natriumoxybat negative virkninger, herunder mortalitet under den første behandlingsuge, når dyrene var 21 til 27 dage gamle, hvilket svarer til en omtrentlig alder på 3-4 år hos børn. Akut toksicitet forekom ved eksponeringer mindre end dem, der var forventet hos pædiatriske patienter, og mortalitet var forudgået af natriumoxybat-relaterede kliniske tegn (bradypnø, dyb vejrtrækning, nedsat aktivitet, ukoordineret gang, svækket opretningsrefleks) i overensstemmelse med den forventede farmakologi. Årsagen til denne relativt kraftigere toksicitet under den første behandlingsuge er ikke fuldstændig klarlagt. Det kan hænge sammen med det faktum, at unge dyr lader til at udvise højere systemisk eksponering end ældre unge rotter. Det kan også skyldes ungers højere følsomhed over for natriumoxybat sammenlignet med ældre unge og voksne rotter og/eller et toleranceudviklingsfænomen. Nedsat legemsvægt og fødeindtagelse, der var tilsvarende den hos voksne, blev også observeret med supplerende respiratoriske tegn (dyb og langsom vejrtrækning). Natriumoxybat forårsagede ikke negative virkninger på vækst og udvikling op til eksponeringsniveauer, der var 2 til 4 gange højere end den forventede eksponering ved den maksimale anbefalede dosis hos pædiatriske patienter (200 mg/kg/dag hos pædiatriske patienter med en legemsvægt under 45 kg eller 9 g/dag hos pædiatriske patienter med en legemsvægt  $\geq 45$  kg).

Lægemedeldiskriminationsstudier viser, at GHB forårsager en unik diskriminativ stimulus, som i visse henseender ligner den, som findes i alkohol, morfin og visse GABA-lignende lægemidler. Selvadministrationsstudier med rotter, mus og aber har vist modstridende resultater, mens tolerance over for GHB samt krydstolerance med alkohol og baclofen tydeligt er demonstreret hos gnavnere.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Vand, rensat,  
Æblesyre til pH justering  
Natriumhydroxid til pH justering

### **6.2 Uforligneligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år.

Efter anbrud: 90 dage.

Efter fortynding i doseringsbægeret, skal opløsningen indtages inden for 24 timer.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.  
Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.  
Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse**

180 ml opløsning i en brun, oval 240 ml PET-flaske, som leveres med en plastik/folieforsegling og er lukket med en børnesikret lukning af HDPE/polypropylen med et indlæg af træpap.

Hver karton indeholder én flaske, en flaskeadapter, en doseringsanordning med måleinddeling (polypropylensprøjte), to polypropylendoseringsbægre og to HDPE børnesikrede skruelåg.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/312/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. oktober 2005

Dato for seneste fornyelse: 08. september 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udvikle et uddannelsesprogram for Xyrem for at sikre, at læger, som planlægger at ordinere Xyrem, er bekendt med doseringen af Xyrem samt de vigtige risici ved Xyrem. De fem komponenter i det samlede program er:

- Tjekliste til sundhedspersonalet (dvs. formularer til initiering af behandlingen og opfølgingsbesøg): for at minde læger om at kontrollere følgende:
  - a. Kontraindikationer, advarsler og forsigtighedsregler i produktresuméet og for specifikt at fremhæve, at Xyrem kan forårsage CNS- og respirationsdepression, at alkohol kan potentiere CNS-depression, og at Xyrem har et misbrugspotentiale.
  - b. For pædiatriske patienter: højde, vægt, indlæring, social og psykiatrisk adfærd
- Ofte stillede spørgsmål (spørgsmål og svar) for patienter (skal udleveres til patienten): for at give patienter svar på nogle af de spørgsmål, de måtte have vedrørende anvendelse af Xyrem.

- Patientinstruktioner for administration af natriumoxybat (skal udleveres til patienten): for at give patienter oplysninger om brugen af Xyrem.
- Xyrem-vejledning til pædiatriske patienter og deres omsorgspersoner for at give oplysninger om sikker brug og håndtering af natriumoxybat.
- Patientsikkerhedskort (skal udleveres til patienten): for at minde patienterne, omsorgspersonerne og lægerne om den vigtige sikkerhedsinformation i forbindelse med brug af Xyrem.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har etableret et kontrolleret distributionsprogram, der forbedrer de eksisterende kontroller for Xyrem, og som gør det muligt at nå målgruppen af narkolepsipatienter og samtidig minimerer risikoen for, at Xyrem når personer, som søger at misbruge det.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Karton og flaske**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xyrem 500 mg/ml oral opløsning  
Natriumoxybat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver ml opløsning indeholder 500 mg natriumoxybat

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Højt natriumindhold – se indlægssedlen for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

En 180 ml flaske oral opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Lægemidlet bør anvendes inden 90 dage efter anbrud.  
Efter fortynding i doseringsbægrene skal opløsningen indtages inden for 24 timer.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/312/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Xyrem 500 mg/ml (gælder kun karton)

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Xyrem 500 mg/ml oral opløsning Natriumoxybat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Xyrem til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xyrem
3. Sådan skal du tage Xyrem
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Xyrem indeholder det aktive stof natriumoxybat. Xyrem virker ved at forbedre nattesøvnen, men den nøjagtige virkningsmekanisme er ikke kendt.

Xyrem anvendes til at behandle narkolepsi med katapleksi hos voksne, unge og børn fra 7 år.

Narkolepsi er en søvnforstyrrelse, som kan omfatte søvnanfald i normalt vågne timer samt katapleksi, søvnlammelse, hallucinationer og dårlig søvn. Katapleksi er indtræden af pludselig muskelsvækkelse eller lammelse uden tab af bevidsthed, der opstår som følge af en pludselig følelsesmæssig reaktion såsom vrede, frygt, glæde, latter eller overraskelse.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xyrem

##### Tag ikke Xyrem

- hvis du er allergisk over for natriumoxybat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xyrem (angivet i afsnit 6),
- hvis du lider af succin-semialdehyd-dehydrogenase-mangel (en sjælden stofskiftesygdom),
- hvis du lider af svær depression,
- hvis du er i behandling med opioider eller barbiturater.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xyrem:

- hvis du har vejrtræknings- eller lungeproblemer (og især hvis du er overvægtig), fordi Xyrem kan forårsage åndedrætsbesvær,
- hvis du lider eller tidligere har lidt af depressiv sygdom, selvmordstanker, angst, psykose (en mental lidelse, der kan omfatte hallucinationer, usammenhængende tale eller desorienteret og ophidset opførsel) eller bipolar lidelse,
- hvis du har hjertesvigt, hypertension (forhøjet blodtryk), lever- eller nyreproblemer, idet det kan være nødvendigt at justere din dosis,

- hvis du tidligere har haft et stofmisbrug,
- hvis du lider af epilepsi, da brug af Xyrem ikke kan anbefales ved denne sygdom,
- hvis du har porfyri (en sjælden stofskiftesygdom).

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du kontakte din læge, før du begynder at tage Xyrem.

Hvis du, mens du tager Xyrem, oplever sengevædning og inkontinens (både urin og afføring), forvirring, hallucinationer, episoder med at gå i søvne eller unormal tankevirksomhed, bør du straks kontakte din læge. Selv om disse bivirkninger ikke er almindelige, er de, hvis de alligevel forekommer, sædvanligvis af let til moderat grad.

Hvis du er ældre, vil din læge nøje overvåge din tilstand for at kontrollere, om Xyrem har de ønskede virkninger.

Xyrem har et velkendt misbrugspotentiale. Der er konstateret tilfælde af afhængighed efter ulovlig brug af natriumoxybat.

Din læge vil spørge dig, om du nogensinde har misbrugt nogen form for medicin, før du begynder at tage Xyrem og så længe, du tager Xyrem.

### **Børn og unge**

Xyrem kan tages af unge og børn fra 7 år, når de vejer 15 kg eller mere.

Xyrem må ikke tages af børn under 7 år eller børn, der vejer under 15 kg.

Hvis du er barn eller ung, vil din læge overvåge din vægt regelmæssigt.

Mens lægen justerer dosis, hvilket kan tage flere uger, skal forældre/omsorgspersoner nøje overvåge barnets vejrtrækning i de første 2 timer efter indtagelse af natriumoxybat for at vurdere, om der er noget unormalt ved vejrtrækningen, f.eks. kortvarige vejrtrækningspauser under søvn, højtlydt vejrtrækning og blåfarvning af læberne og ansigtet. Hvis der observeres unormal vejrtrækning, skal der søges lægehjælp, og lægen skal informeres så hurtigt som muligt. Hvis der bemærkes noget unormalt efter den første dosis, må den anden dosis ikke gives. Hvis der ikke bemærkes noget unormalt, kan den anden dosis gives. Den anden dosis bør ikke gives tidligere end 2,5 timer eller senere end 4 timer efter den første dosis.

Hvis du har haft eller har foruroligende følelser, især hvis du føler dig meget ked af det eller har mistet interessen for livet, er det vigtigt, at du fortæller det til lægen eller omsorgspersonen.

### **Brug af anden medicin sammen med Xyrem**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Xyrem bør navnlig ikke tages sammen med sovemedicin og medicin, som hæmmer aktiviteten i centralnervesystemet, (centralnervesystemet er den del af kroppen, som omfatter hjernen og rygmærven).

Fortæl det også til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af følgende typer medicin:

- medicin, som øger centralnervesystemets aktivitet
- medicin mod depression
- medicin, som kroppen optager og bearbejder på samme måde (f.eks. valproat, phenytoin eller ethosuximid, som anvendes til behandling af kramper)
- topiramal (anvendes til behandling af epilepsi)

Hvis du tager valproat, er det nødvendigt at justere din daglige dosis af Xyrem (se afsnit 3), da lægemidlerne kan påvirke hinanden.

### **Brug af Xyrem sammen med alkohol**

Du må ikke drikke alkohol, mens du tager Xyrem, da dets virkninger kan blive forøget.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Et meget lille antal kvinder har taget Xyrem på et tidspunkt i løbet af deres graviditet, og få af dem aborterede spontant. Risikoen ved at tage Xyrem under graviditet kendes ikke, og derfor kan anvendelse af Xyrem ikke anbefales til gravide kvinder eller kvinder, som forsøger at blive gravide.

Patienter, der tager Xyrem, bør ikke amme, da man ved, at Xyrem udskilles i modermælken. Ændringer i søvnmønster er observeret hos ammede spædbørn fra eksponerede mødre.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Xyrem påvirker evnen til at køre bil og arbejde med værktøj eller maskiner. Lad være med at køre bil, betjene tunge maskiner eller udføre nogen form for aktivitet, som er farlig, eller som kræver mental årvågenhed, i mindst 6 timer, efter du har taget Xyrem. Når du begynder at tage Xyrem første gang og indtil du ved, om lægemidlet gør dig søvrig næste dag, må du være yderst forsigtig, når du kører bil, betjener tunge maskiner eller foretager dig andet, der kan være farligt eller kræver fuld mental årvågenhed.

Læger, forældre eller omsorgspersoner skal være opmærksomme på, at det tidsrum der går hos børn og unge, før de kan udføre aktiviteter, der kræver mental årvågenhed, motorisk koordination eller andre aktiviteter, der kan indebære en fysisk risiko, kan være af længere varighed end 6 timer, afhængigt af den enkelte persons følsomhed over for medicinen.

### **Xyrem indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 182,24 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. gram. Dette svarer til 9,11 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Tal med din læge eller apotekspersonalet, hvis du skal tage 2 g natriumoxybat (Xyrem) eller flere dagligt i længere tid, især hvis du er blevet rådet til at følge en diæt med lav salt (natrium) indhold.

## **3. Sådan skal du tage Xyrem**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Det er vigtigt, at du kun bruger den sprøjte, der er vedlagt i æsken, når du klargør doser af Xyrem. Xyremsprøjten har to forskellige måleskalaer. Der er forskel på, hvilken måleskala, det er bedst at bruge, det afhænger af, hvilken dosis din læge har ordineret. Når du kigger på begge skalaer, vil du kunne se, hvilken af skalaerne der præcist angiver den dosis, du skal tage.

### **Voksne, der kun tager Xyrem**

- Hos voksne er den anbefalede begyndelsesdosis 4,5 g hver dag givet som to separate doser på hver 2,25 g.
- Din læge kan gradvist forøge din dosis op til højst 9 g hver dag givet som to separate doser på 4,5 g. Tag Xyrem oralt (gennem munden) to gange hver nat:
  - Tag den første dosis, når du går i seng, og den anden dosis 2½ til 4 timer senere. Det kan være nødvendigt at stille vækkeuret, så du er sikker på at vågne, når du skal tage den anden dosis.
  - Mad nedsætter den mængde Xyrem, som optages i kroppen. Derfor er det bedst at tage Xyrem på bestemte tidspunkter 2-3 timer efter et måltid.
  - Gør begge doser klar inden sengetid.
  - Indtag doserne inden for 24 timer efter klargøringen.

### **Unge og børn fra 7 år, der vejer 15 kg eller mere, og som kun tager Xyrem**

Hos børn og unge fra 7 år, der vejer 15 kg eller mere, vil lægen bestemme den rigtige dosis baseret på din vægt.

Din læge vil bestemme den rigtige dosis til dig. Du må ikke overskride den ordinerede dosis.

### **Voksne, der tager Xyrem med valproat**

Hvis du tager valproat sammen med Xyrem, vil din læge tilpasse dosis af Xyrem.

- Når Xyrem tages sammen med valproat, er den sædvanlige begyndelsesdosis af Xyrem for voksne 3,6 g hver dag givet som to separate doser på hver 1,8 g.
- Tag den første dosis ved sengetid og den anden dosis 2½ til 4 timer senere.

### **Unge og børn fra 7 år, der vejer 15 kg eller mere, og som tager Xyrem med valproat**

Hvis du tager valproat sammen med Xyrem, vil din læge tilpasse dosis af Xyrem.

### **Nyre- eller leverproblemer**

- Hvis du har nyreproblemer, skal du overveje en diæt med henblik på at nedsætte din indtagelse af natrium (salt).
- Hvis du har leverproblemer, bør begyndelsesdosis af Xyrem halveres. Din læge kan gradvist øge din dosis.

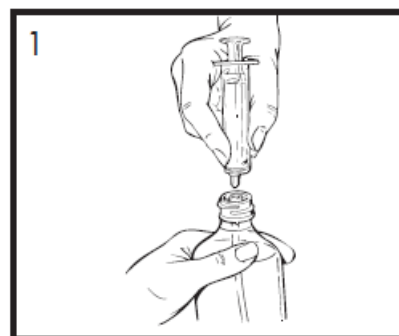
### Instruktion i, hvordan Xyrem fortyndes

Følgende instruktioner forklarer, hvordan Xyrem gøres klar. Læs instruktionerne omhyggeligt og følg dem trin for trin. Børn må ikke klargøre Xyrem.

Som en hjælp indeholder Xyrem-æskan 1 flaske lægemiddel, en målesprøjte (med to forskellige måleskalaer) og to doseringsbægre med børnesikkert låg.

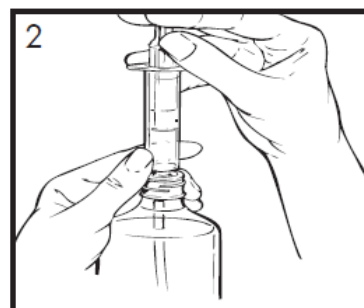
#### **Trin 1**

- Flaskelåget fjernes ved at trykke det ned, mens det drejes mod uret (mod venstre).
- Når låget er fjernet, sættes flasken i opret stilling på et bord.
- Toppen af flasken er forseglet med plastikfolie, som skal fjernes, før flasken tages i brug første gang.
- Mens flasken holdes i opret stilling, indsættes flaskeadapteren i flaskehalsen. Det er kun nødvendigt at gøre dette første gang, flasken åbnes. Derefter kan adapteren efterlades i flasken til efterfølgende brug.



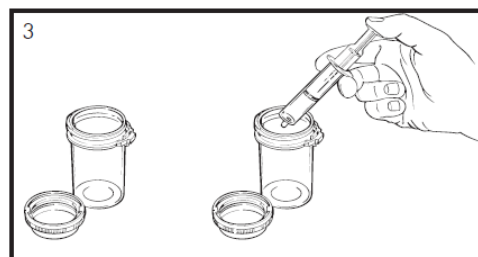
#### **Trin 2**

- Sæt derefter spidsen af målesprøjten ind midt i flaskens åbning, og tryk hårdt nedad.
- Mens flasken og sprøjten holdes med den ene hånd, trækkes den foreskrevne dosis op med den anden hånd ved at trække i stemplet. BEMÆRK: Der vil ikke strømme lægemiddel ind i sprøjten, medmindre flasken holdes i opret stilling.



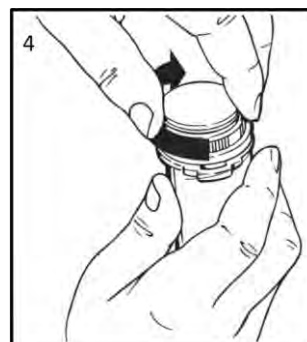
### Trin 3

- Fjern sprøjten fra flaskens åbning.
- Tøm lægemidlet fra sprøjten ned i et af de medfølgende doseringsbægre ved at trykke på stemplet. Gentag dette for det andet doseringsbæger.
- Hæld derefter ca. 60 ml vand i hvert doseringsbæger (60 ml er ca. 4 spiseskefulde).



### Trin 4

- Sæt de medfølgende låg på doseringsbægrene, og drej hvert låg med uret (mod højre), til det klikker og låser i den børnesikre stilling (Advarsel: Da låget til doseringsbægeret er vendbart, er låget først lukket på en børnesikret måde, efter der høres et klik).
- Skyl sprøjten med vand.
- Lige før du går i seng:
  - Voksne patienter skal anbringe den anden dosis i nærheden af sengen.
  - Forældre eller omsorgspersoner til unge og børn fra 7 år må ikke efterlade den anden dosis i nærheden af barnets seng, eller inden for barnets rækkevidde.
  - Det kan være nødvendigt at stille vækkeuret, så du er sikker på at vågne, når du skal tage den anden dosis tidligst 2½ time og senest 4 timer efter første dosis.



### Derefter:

- Fjern låget fra det første doseringsbæger ved at trykke den børnesikre låsetap ned og dreje låget mod uret (mod venstre).
- Drik hele den første dosis, mens du sidder i sengen, sæt låget på igen, og læg dig straks ned. Hos børn, der sover mere end 8 timer men mindre end 12 timer, kan den første dosis gives efter barnet har sovet i 1 til 2 timer.
- Når du vågner, eller vækker barnet, 2½ til 4 timer senere, fjernes låget fra det andet doseringsbæger. Mens du sidder i sengen, drikkes hele den anden dosis, lige før du lægger dig ned for at sove videre. Sæt låget på igen.

Hvis du mener, at virkningen af Xyrem er for kraftig eller for svag, bør du tale med din læge eller henvende dig til apotekspersonalet herom.

### Hvis du har taget for meget Xyrem

Symptomerne ved overdosering af Xyrem kan omfatte ophidselse, forvirring, svækket bevægelighed, svækket vejrtrækning, sløret syn, voldsom svedtendens, hovedpine, opkastning, nedsat bevidsthed, der fører til koma og krampeanfald, overdreven tørst, muskelkramper og svaghed.

Kontakt lægen, skadestuen eller apotekspersonalet, hvis du har taget mere Xyrem, end der står i denne information eller mere, end lægen har foreskrevet. Du bør tage medicinflasken med etiket med, også selvom den er tom.

### Hvis du har glemt at tage Xyrem

Hvis du glemmer at tage den første dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det, og derefter fortsætte som før. Hvis du glemmer den anden dosis, så spring denne dosis over, og tag ikke Xyrem igen før næste aften. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.



### **Hvis du er usikker på, om du har taget Xyrem**

Hvis du er i tvivl om, du har taget en dosis, må du ikke tage endnu en dosis; dette er for at mindske risikoen for overdosering.

### **Hvis du holder op med at tage Xyrem**

Du bør fortsætte med at tage Xyrem i så lang tid, som din læge har foreskrevet. Du kan muligvis opleve, at din katapleksianfald vender tilbage, hvis din lægemiddelbehandling ophører, og du kan opleve søvnløshed, hovedpine, angst, svimmelhed, problemer med at sove, søvnighed, hallucinationer og unormal tankevirksomhed.

Hvis du holder op med at tage Xyrem i mere end 14 dage i træk, bør du kontakte din læge, da du skal genoptage behandlingen med Xyrem på en nedsat dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne er sædvanligvis lette til moderate.

**Voksne - mest almindelige bivirkninger observeret i kliniske studier** (forekommer hos 10 % til 20 % af patienterne):

- svimmelhed
- kvalme
- hovedpine

Hvis du oplever en eller flere af disse bivirkninger, **skal du straks fortælle det til din læge.**

**Børn og unge - mest almindelige bivirkninger observeret i et klinisk studie:**

- sengevædning (18,3 %)
- kvalme (12,5 %)
- opkastning (8,7 %)
- væggtab (8,7 %)
- nedsat appetit (6,7 %)
- hovedpine (5,8 %)
- svimmelhed (5,8 %)
- selvmordstanker (1 %)
- følelse af ikke at have det mentalt godt (tab af kontakt med virkeligheden) (1 %)

Hvis du oplever en eller flere af disse bivirkninger, **skal du straks fortælle det til din læge**

Bivirkningerne hos voksne og børn er de samme. Hvis du oplever en eller flere af nedenstående bivirkninger, skal du straks fortælle det til din læge:

*Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):*

- kvalme
- svimmelhed
- hovedpine

*Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):*

- søvnproblemer, herunder søvnløshed, unormale drømme, søvnlammelse, søvnighed, mareridt, søvngængeri, sengevædning, overdreven søvnighed i dagtimerne, problemer med at falde i søvn midt om natten
- følelse af at være beruset, rystelser, forvirring/desorientering, sløret syn, balanceforstyrrelser, faldtendens, følelse af at "snurre rundt" (vertigo)
- hjertebanken, forhøjet blodtryk, åndenød

- opkastning, mavesmerter, diarré
- anoreksi, nedsat appetit, vægttab
- svaghed, træthed, sløvhed
- svedtendens
- depression
- muskelkramper, hævelse
- ledsmerter, rygsmerter
- opmærksomhedsforstyrrelser, ændret følsomhed især over for berøring, unormal berøringsfølelse, smagsforstyrrelser
- angst, nervøsitet
- ufrivillig vandladning
- snorken, tilstoppet næse
- udslæt
- bihulebetændelse, betændelse i næse og svælg

*Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):*

- psykose (en mental lidelse, der kan omfatte hallucinationer, usammenhængende tale eller desorienteret og ophidset opførsel)
- paranoia, unormal tankevirksomhed, hallucinationer, ophidselse, selvmordsforsøg
- besvær med at falde i søvn, uro i benene
- glemsomhed
- myoklonus (ufrivillige muskelsammentrækninger)
- ufrivillig afføring
- overfølsomhed

*Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):*

- kramper
- nedsat vejrtrækningsdybde eller -hastighed, kortvarige vejrtrækningspauser under søvn
- nældefeber
- selvmordstanker, vrangforestillinger, tanker om at begå voldelige handlinger (herunder at skade andre)
- irritabilitet, aggression
- eufori
- panikanfald
- mani/bipolar lidelse
- mundtørhed, dehydrering
- hævet ansigt (angioødem)
- bruksisme (tænderskæren og spændte kæber)
- pollakisuri (hyppig vandladning)/imperios vandladning (pludselig vandladningstrang)
- tinnitus (støj i ørerne, såsom ringen og susen)
- søvnrelateret spiseforstyrrelse
- øget appetit
- tab af bevidsthed
- dyskinesi (f.eks. unormale, ufrivillige bevægelser af lemmerne)
- skæl
- øget seksuallyst
- nykturi (overdreven vandladning om natten)
- kvælningsfornemmelse

Hvis du oplever en eller flere af de bivirkninger, der er anført ovenfor, **skal du straks fortælle det til din læge.**

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også

indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Efter fortynding i doseringsbægeret skal opløsningen indtages inden for 24 timer.

Når du har åbnet en flaske Xyrem, skal det, der ikke er anvendt inden for 90 dage, kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Xyrem indeholder

- Aktivt stof: natriumoxybat. Hver ml indeholder 500 mg natriumoxybat.
- Øvrige indholdsstoffer: rensed vand, æblesyre og natriumhydroxid.

### Udseende og pakningsstørrelser

Xyrem leveres i en 240 ml brun plastflaske indeholdende 180 ml oral opløsning, som er lukket med børnesikret låg. Flasken er ved levering forsejlet med plastfolie, som er placeret øverst på flasken under låget.

Hver pakning indeholder en flaske, en flaskeadapter (BIPA), en doseringsprøjte i plast og to doseringsbægre med børnesikre låg.

Xyrem er en klar til let opaliserende opløsning.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Du skulle fra din læge have modtaget en Xyrem-informationspakke, som omfatter et hæfte med information om, hvordan du skal tage lægemidlet, patientinformation omhandlende Ofte Stillede Spørgsmål samt et patient-sikkerhedskort.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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

#### **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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

---

Denne indlægsseddel blev senest ændret

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>