

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Xyrem 500 mg/ml mixtúra, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur 500 mg af natríumoxybati.  
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Mixtúran er tær til lítils háttar ópallýsandi.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við svefnflogum (narcolepsy) með máttleysisköstum (cataplexy) hjá fullorðnum sjúklingum, unglíngum og börnum frá 7 ára aldri.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að hefja og viðhalda undir eftirliti sérfræðings, sem hefur reynslu af meðferð svefnfloga. Læknum ber að fara nákvæmlega eftir frábendingum, varnaðarorðum og varúðarreglum.

#### Skammtar

#### Fullorðnir

Ráðlagður upphafsskammtur er 4,5 g/sólarhring af natríumoxybati sem skipt er í tvo jafna skammta, 2,25 g/skammt. Stilla skal skammtinn smám saman af, þar til virkum skammti er náð, á grundvelli verkunar og þols (sjá kafla 4.4) í mest 9 g/sólarhring sem skipt er í tvo jafna skammta, 4,5 g/skammt með því að auka hann eða minnka um 1,5 g/sólarhring (þ.e. 0,75 g/skammt). Mælt er með því að minnsta kosti ein til tvær vikur líði á milli þess sem skammtar eru auknir. Ekki á að nota stærri skammt en 9 g/sólarhring vegna alvarlegra einkenna sem geta hugsanlega komið fram við skammta sem eru 18 g/sólarhring eða stærri (sjá kafla 4.4).

Ekki má gefa einstaka 4,5 g skammta nema búið sé að stilla sjúklinginn áður inn á skammt af þessari stærð.

Ef natríumoxybat og valproat eru notuð samhliða (sjá kafla 4.5) er ráðlagt að minnka skammt natríumoxybats um 20%. Þegar natríumoxybat er notað samhliða valproati er ráðlagður upphafsskammtur 3,6 g/sólarhring af natríumoxybati, gefið til inntöku í tveimur jöfnum skömmtum af u.þ.b. 1,8 g. Ef samhliða notkun er réttlæt看leg skal fylgjast með svörun sjúklings og þolanleika og aðlaga skammt ef þörf er á (sjá kafla 4.4).

#### Notkun Xyrem hætt

Áhrif þess að hætta notkun natríumoxybats hafa ekki verið metin kerfisbundið í klínískum samanburðarrannsóknum (sjá kafla 4.4).

Ef sjúklingurinn hætir að taka lyfið lengur en í 14 daga samfleytt, þarf að stilla skammta á ný og byrja á minnsta skammti.

## Sérstakir sjúklingahópar

### Aldraðir

Fylgjast skal náð með öldruðum sjúklingum með tilliti til skertrar hreyfi- og/eða vitrænnar getu þegar þeir taka natríumoxybat (sjá kafla 4.4).

### Skert lifrarstarfsemi

Helminga á upphafsskammt hjá öllum sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og fylgjast náð með svörun þegar skammtur er aukinn (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### Skert nýrnastarfsemi

Allir sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi eiga að íhuga ráðleggingar um að draga úr natríumneyslu (sjá kafla 4.4).

### Börn

Unglingar og börn frá 7 ára aldri sem eru að lágmarki 15 kg að þyngd:

Xyrem er gefið til inntöku tvisvar á nóttu. Skammtaráðleggingar eru gefnar í töflu 1.

**Tafla 1 Ráðlagður upphafsskammtur natríumoxybats og skammtaaukning hjá börnum**

Þyngd sjúklings	Upphaflegur heildarskammtur á sólarhring (tekinn í 2 aðskildum skömmtum)*	Skammtaaukning (þar til klínískri virkni er náð)	Ráðlagður heildarskammtur á sólarhring
15 kg - <20 kg	≤ 1 g/sólarhring	≤ 0,5 g/sólarhring/viku	0,2 g/kg/sólarhring
20 kg - <30 kg	≤ 2 g/sólarhring	≤ 1 g/sólarhring/viku	
30 kg - <45 kg	≤ 3 g/sólarhring	≤ 1 g/sólarhring/viku	
≥45 kg	≤ 4,5 g/sólarhring	≤ 1,5 g/sólarhring/viku	9 g/sólarhring

\*Þegar farið er að sofa og 2,5 til 4 klst. síðar. Börnum sem sofa meira en 8 klst. á nóttu má gefa natríumoxybat eftir að þau fara að sofa, á meðan barnið er í rúminu, í tveimur jöfnum skömmtum með 2,5 til 4 klst. millibili.

Auka skal skammtinn smám saman þar til verkun fæst með tilliti til verkunar og þols (sjá kafla 4.4). Mælt er með því að láta að minnsta kosti eina til tvær vikur líða á milli skammtaaukninga. Ráðleggingar um skammta natríumoxybats (upphafsskammt, aukningu skammta og hámarksskammt) fyrir börn eru byggðar á líkamsþyngd. Þess vegna þarf að vigta sjúklinga reglulega, sérstaklega þegar verið er að auka skammta, til þess að tryggja að viðeigandi skammtur af natríumoxybati sé gefinn.

Ráðlagður hámarksskammtur á sólarhring er 0,2 g/kg/sólarhring hjá börnum sem vega minna en 45 kg. Hjá börnum sem vega 45 kg eða meira er hámarksskammtur á sólarhring 9 g/sólarhring.

Ef natríumoxybat og valpróat eru notuð samhliða (sjá kafla 4.5), er mælt með því að minnka skammtinn af natríumoxybati um 20%, t.d. 4,8 g/sólarhring í stað 6 g/sólarhring.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun natríumoxybats hjá börnum yngri en 7 ára og því er ekki mælt með notkun natríumoxybats fyrir börn yngri en 7 ára. Börn sem vega minna en 15 kg eiga ekki að fá natríumoxybat.

### Lyfjagjöf

Xyrem á að taka inn þegar gengið er til náða og aftur 2,5 til 4 klst. síðar. Mælt er með því að báðir

Xyrem skammtarnir séu blandaðir samtímis þegar gengið er til náða. Með Xyrem fylgir kvörðuð mælisprautu og tveir 90 ml skammtabollar með barnaöryggisloki. Fyrir inntöku á að þynna hvern afmældan skammt Xyrem með 60 ml af vatni í skammtabolla. Þar sem fæða dregur marktækt úr aðgengi natríumoxybats, eiga bæði fullorðnir og börn að borða a.m.k. nokkrum (2-3) klst. áður en fyrsti skammtur af Xyrem er tekinn inn þegar gengið er til náða. Fullorðnir og börn eiga alltaf að taka lyfið inn á sama tíma miðað við matmálstíma. Skammta á að taka inn innan 24 klst. eftir blöndun eða fargað að öðrum kosti.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Alvarlegt þunglyndi hjá sjúklingi. Skortur á súkkíninsemialdehyðdehýdrógenasa.

Samtímis meðhöndlun með ópíóíðlyfjum eða barbitúrötum.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Xyrem getur hugsanlega valdið öndunarbælingu

##### Öndunarbæling og bæling miðtaugakerfis

Natríumoxybat getur hugsanlega einnig valdið öndunarbælingu. Fyrir meðferð skal meta sjúklinga með tilliti til kæfisvefns og gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð. Andnað og öndunarbæling hafa komið í ljós hjá fastandi, heilbrigðum einstaklingum eftir inntöku 4,5 g í eitt skipti (tvöfaldur ráðlagður upphafsskammtur). Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur komið fram að notkun natríumoxybats getur valdið því að sjúklingar fái köfnunartilfinningu í svefni. Spyrja á sjúklinga um einkenni um bælingu á miðtaugakerfi eða öndun. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með undirliggjandi öndunarfærasjúkdóm. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna um öndunarbælingu meðan á meðferð stendur. Vegna aukinnar hættu á kæfisvefni skal hafa náð eftirlit með sjúklingum sem hafa BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> meðan á meðferð með natríumoxybati stendur.

Um 80% sjúklinga sem fengu natríumoxybat í klínískum rannsóknum héldu áfram að nota lyf sem örva miðtaugakerfið. Ekki er vitað hvort þau höfðu áhrif á öndun að nóttunni. Áður en natríumoxybat skammtur er aukinn (sjá kafla 4.2) eiga þeir sem ávísa lyfinu að vera meðvitaðir um að kæfisvefn kemur fyrir hjá um 50% sjúklinga sem eru með svefnflog.

- *Benzódíazepín*  
Vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á öndunarbælingu skal forðast samhliða notkun benzódíazepína og natríumoxybats.
- *Áfengi og bæling miðtaugakerfis*  
Notkun áfengis eða einhvers lyfs sem hefur bælandi áhrif á miðtaugakerfið samhliða natríumoxybati getur hugsanlega aukið bælandi áhrif natríumoxybats á miðtaugakerfið sem og aukið hættu á öndunarbælingu. Því skal vara sjúklinga við notkun áfengis með natríumoxybati.
- *Gamma-hýdroxybútýrat (GHB) dehydrógenasa hemlar*  
Gæta þarf varúðar hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir samhliða valproati eða öðrum GHB dehydrógenasa hemlum þar sem lyfjahvarfa og lyfhrifa milliverkanir hafa komið fram þegar natríumoxybat er gefið samhliða valproati (sjá kafla 4.5). Ef samhliða notkun er réttlætunleg skal íhuga skammta aðlögun (sjá kafla 4.2). Að auki skal fylgjast náð með svörun sjúklings og þolanleika og aðlaga skammt ef þörf er á.
- *Topiramát*  
Þegar natríumoxybat er gefið samhliða topiramati hafa klínískt komið fram tilvik af dái og aukinni plasmabættni gamma-hýdroxybútýrats. Þess vegna skal vara sjúklinga við notkun

topiramats samhliða natríumoxybati (sjá kafla 4.5).

### Hugsanleg misnotkun og fíkn

Natríumoxybat, sem er natríumsalt gamma-hýdroxybútýrat (GHB), hefur bælandi áhrif á miðtaugakerfið og vel þekkta hættu á misnotkun. Áður en meðferð hefst skulu læknar meta sjúklinga

m.t.t. sögu um lyfjamisnotkun og tilhneigingar til lyfjamisnotkunar. Fylgjast skal vel með sjúklingum og hætta skal meðferð með natríumoxybati ef grunur leikur á misnotkun.

Greint hefur verið frá tilvikum um fíkn eftir ólöglega notkun GHB í tíðum endurteknum skömmtum (18 til 250 g/sólarhring) umfram ráðlagt skammtabil. Enda þótt ekki liggi fyrir afgerandi sannanir þess að sjúklingar sem taka natríumoxybat í ráðlögðum skömmtum eigi á hættu að verða háðir lyfinu er ekki hægt að útiloka þann möguleika.

### Sjúklingar með porfýríu

Ekki er talið ráðlegt að nota natríumoxybat hjá sjúklingum sem eru með porfýríu, þar sem komið hefur í ljós að það veldur porfýríu hjá dýrum og í *in vitro* prófunum.

### Taugageðrænar verkanir

Sjúklingar geta orðið ráðvilltir meðan þeir eru meðhöndlaðir með natríumoxybati. Komi þetta fyrir á að meta þá að fullu og íhuga viðeigandi íhlutun hjá hverjum og einum. Aðrar taugageðrænar verkanir eru kvíði, geðrof, vænisýki, ofskynjanir og æsingur. Komi hugraskanir þ.m.t. hugsanir um að fremja ofbeldisverk (þ.m.t. skaða aðra) og/eða óeðlileg hegðun fram þegar sjúklingar eru meðhöndlaðir með natríumoxybati þarf ítarlegt mat að fara fram þegar í stað.

Komi þunglyndi fram þegar sjúklingar eru meðhöndlaðir með natríumoxybati þarf ítarlegt mat að fara fram þegar í stað. Fylgjast skal sérstaklega náið með sjúklingum með sögu um geðbrigðasýki (þ.m.t. þunglyndissjúkdóma, kvíða og geðhvarfasýki), sjálfsvígstilraun og geðrof með tilliti til einkenna um þunglyndi og/eða sjálfsvígshugmyndir meðan þeir taka natríumoxybat. Ekki má nota natríumoxybat fyrir sjúklinga sem eru með alvarlegt þunglyndi (sjá kafla 4.3).

Finni sjúklingur fyrir því að hann hefur ekki stjórn á þvaglátum eða hægðum meðan hann er meðhöndlaður með natríumoxybati á sá sem ávísar lyfinu að íhuga rannsókn til að útiloka undirliggjandi orsakir.

Greint hefur verið frá svefngöngu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið í klínískum rannsóknum með natríumoxybati. Ekki er ljóst hvort sum eða öll þessara tilvika eru raunveruleg svefn-ganga (svefnraskanir (parasomnia) sem verða utan REM-svefnfasa) eða einhver önnur sértæk truflun vegna lyfsins. Hafa skal í huga hættu á því að sjúklingar sem ganga í svefni skaði sig eða slasi. Því skulu tilvik svefngöngu metin að fullu og viðeigandi íhlutun íhuguð.

### Börn

#### Eftirlit meðan á skammtaaukningu stendur

Hafa skal náið eftirlit með þoli sjúklingsins við hverja skammtaaukningu, sérstaklega með tilliti til mögulegra einkenna um bælingu á miðtaugakerfi og öndunarbælingu. Í nánu eftirliti felst að foreldri/umönnunaraðili fylgjist með andardrætti barnsins eftir inntöku natríumoxybats til að meta hvort öndunin sé að einhverju leyti óvenjuleg fyrstu tvær klukkustundirnar, til dæmis hávær öndun, kæfisvefn eða blámi á vörum/andliti. Ef vart verður við óeðlilega öndun skal leita læknishjálpar. Ef eitthvað óeðlilegt kemur fram eftir fyrsta skammtinn skal ekki gefa seinni skammtinn. Ef ekkert óeðlilegt kemur fram má gefa seinni skammtinn. Seinni skammtinn má hvorki gefa fyrr en 2,5 klukkustundum né síðar en 4 klukkustundum eftir fyrsta skammtinn. Í einstökum tilvikum, t.d. ef óvíst er hvort foreldri/umönnunaraðili getur haft náið eftirlit eins og lýst er hér að ofan, er ekki mælt með notkun natríumoxybats nema hægt sé að koma á eftirliti læknis með meðferðinni.

Ef vafi leikur á því hvort skammtur hafi verið gefinn á ekki að gefa skammtinn aftur, en það er til að draga úr hættu á ofskömmtun.

#### Þyngdartap

Þyngdartap er algengt hjá sjúklingum sem fá meðferð með natriúmoxybati (sjá kafla 4.8). Mikilvægt er að vigta börn reglulega, sérstaklega þegar verið er að auka skammta, til þess að tryggja að viðeigandi skammtur af natriúmoxybati sé gefinn (sjá kafla 4.2).

#### Taugageðlæknisfræðilegar aukaverkanir

Hjá börnum og unglingum skal gæta þess sérstaklega að meta hvort hugsanleg sjálfsvígshætta eða þunglyndissjúkdómar séu til staðar áður en meðferð með natriúmoxybati er hafin (sjá kafla 4.8) og hafa eftirlit með því hvort einhverjar aukaverkanir koma fram meðan á meðferð stendur.

#### Áfengi og lyf sem bæla miðtaugakerfi

Með tilliti til þeirrar áhættu að unglingar neyti áfengis skal tekið fram að áfengi getur aukið bælingu miðtaugakerfis og öndunarbælandi áhrif natriúmoxybats hjá börnum – unglingum sem taka natriúmoxybat (sjá kafla 4.5).

#### Natriúmneysla

Lyfið inniheldur 182,24 mg af natríum í hverjum 1 g natríumoxybat skammti sem jafngildir 9,11% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum

Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Hámarksskammtur þessa lyfs á sólarhring jafngildir 82% af daglegri hámarksinntöku natríums skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.

Xyrem er talið vera natríumríkt. Taka skal sérstakleg tillit til þess fyrir þá sem eru á saltskertu (natríumskertu) mataræði.

Íhuga skal vandlega ráðleggingar um að draga úr natríumneyslu við meðhöndlun sjúklinga með hjartabilun, háþrýsting eða grun um skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.9).

#### Aldraðir

Mjög takmörkuð reynsla er af notkun natriúmoxybats handa öldruðum. Því á að fylgjast náið með öldruðum sjúklingum með tilliti til skertrar hreyfi- og/eða vitrænnar getu þegar þeir taka natriúmoxybat.

#### Sjúklingar með flogaveiki

Flog hafa sést hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir hafa verið með natriúmoxybati. Hjá sjúklingum með flogaveiki hefur öryggi og verkun natriúmoxybats ekki verið staðfest og því er notkun ekki ráðlögð.

#### Endurkoma áhrifa og fráhrarfsheilkenni

Áhrif þess að hætta notkun natriúmoxybats hafa ekki verið metin kerfisbundið í klínískum samanburðarrannsóknum. Hjá sumum sjúklingum geta máttleysisköst komið aftur og tíðni þeirra aukist þegar meðferð með natriúmoxybati er hætt, en þetta getur hins vegar verið vegna eðlilegs breytileika sjúkdómsins. Enda þótt reynsla af notkun natriúmoxybats í ráðlögðum skömmtum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með svefnflog/máttleysisköst hafi ekki sýnt skýr merki um fráhrarfs- heilkenni, hafa stöku sinnum sést tilvik eins og svefnleysi, höfuðverkur, kvíði, sundl, svefntruflanir, svefnhöfgi, ofskynjanir og geðraskanir eftir að notkun GHB er hætt.

#### Fræðsluefni

Til að upplýsa þá sem ávísa lyfinu og sjúklinga/umönnunaraðila um mikilvægar upplýsingar um Xyrem verður þeim afhent fræðsluefni. Fræðsluefnið mun sérstaklega leggja áherslu á að meta þarf börn með tilliti til vaxtar og námshæfni í upphafi og það til viðbótar við allar aukaverkanir skal tilkynna heilbrigðisstarfsmanni barnsins um allar breytingar á hegðun (félagslegar og varðandi nám).

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun áfengis og natríumoxybats getur leitt til aukningar á bælandi áhrifum natríumoxybats á miðtaugakerfið. Vara á sjúklinga við neyslu áfengis með natríumoxybati.

Natríumoxybat má ekki nota samhliða svefnlyfjum né öðrum lyfjum sem hafa bælandi verkun á miðtaugakerfið.

##### *Svefnlyf*

Rannsóknir sem gerðar voru hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum á milliverkunum natríumoxybats (staks 2,25 g skammts), lórazepam (staks 2 mg skammts) og zolpidemtartrats (staks 5 mg skammts), sýndu engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir. Aukin syfja kom fram eftir samhliða gjöf natríumoxybats (2,25 g) og lórazepam (2 mg). Lyfhrifafræðilegar milliverkanir við zolpidem hafa ekki verið metnar. Ekki er hægt að útiloka lyfhrifafræðilegar milliverkanir ásamt meðfylgjandi einkennum bælingar á miðtaugakerfi og/eða öndunarbælingar í tengslum við notkun stærri skammta, allt að 9 g/sólarhring af natríumoxybati, sem gefnir eru samhliða stærri skömmtum af svefnlyfjum (á ráðlögðu skammtabili) (sjá kafla 4.3).

##### *Tramadol*

Rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum á milliverkunum natríumoxybats (staks 2,25 g skammts) og tramadols (staks 100 mg skammts) sýndi engar neinar milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa. Ekki er hægt að útiloka lyfhrifafræðilegar milliverkanir ásamt meðfylgjandi einkennum bælingar á miðtaugakerfi og/eða öndunarbælingar í tengslum við notkun stærri skammta, allt að 9 g/sólarhring af natríumoxybati, sem gefnir eru samhliða stærri skömmtum af ópíóíðum (á ráðlögðu skammtabili) (sjá kafla 4.3).

##### *Lyf við þunglyndi*

Rannsóknir sem gerðar voru á milliverkunum hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sýndu engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir milli natríumoxybats (staks 2,25 g skammts), þunglyndislyfsins prótriptylínhydróklóríðs (staks 10 mg skammts) og duloxetíns (60 mg við jafnvægi). Engin viðbótaráhrif á syfju komu fram þegar notkun stakra skammta af natríumoxybati einu sér (2,25 g) var borin saman við notkun natríumoxybats (2,25 g) ásamt duloxetíni (60 mg við jafnvægi). Þunglyndislyf hafa verið notuð til meðferðar við máttleysisköstum. Ekki er hægt að útiloka möguleg samlegðaráhrif þunglyndislyfja og natríumoxybats. Tíðni aukaverkana hefur aukist þegar natríumoxybat hefur verið gefið samhliða þríhringlaga þunglyndislyfjum.

##### *Modafinil*

Rannsókn sem gerð var á milliverkunum hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sýndi engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir milli natríumoxybats (staks 4,5 g skammts) og modanafils (staks 200 mg skammts). Hjá um 80% sjúklinga í klínískum rannsóknum á svefnflogum hefur natríumoxybat verið gefið samhliða lyfjum sem hafa örvandi áhrif á miðtaugakerfið. Hvort þetta hefur áhrif á öndun að nóttu til er ekki vitað.

##### *Omeprazol*

Samhliða gjöf omeprazols hefur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf natríumoxybats. Því þarf ekki að breyta skömmtun natríumoxybats þegar það er gefið samhliða prótónpumpuhemlum.

##### *Íbúprófen*

Rannsóknir sem gerðar voru á milliverkunum hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sýndu engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir milli natríumoxybats og íbúprófens.

##### *Díklófenak*

Rannsóknir sem gerðar voru á milliverkunum hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sýndu engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir milli natríumoxybats og díklófenaks. Samhliða gjöf natríumoxybats og díklófenaks hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum dró úr athyglisskerðingu af völdum jafar Xyrem eins sér, samkvæmt mati með sálfræðilegum prófum (psychometric tests).

### *GHB dehydrógenasa hemlar*

Þar sem natríumoxybat umbrotnar fyrir tilstilli GHB dehydrógenasa er hugsanleg hættu á milliverkun við lyf sem örva eða hamla þessum ensímum (t.d. valproat, fenýtóín eða etosuximíð) (sjá kafla 4.4).

Gjöf natríumoxybats (6 g á sólarhring) samhliða valproati (1.250 mg á sólarhring) leiddi til u.þ.b. 25% aukningar á altækri útsetningu fyrir natríumoxybati og engra mikilvægra breytinga á  $C_{max}$ . Engin áhrif á lyfjahvörf valproats komu fram. Niðurstöður varðandi lyfhrif, þ.m.t. aukning á vitrænni skerðingu og syfju, sýndu að þau voru meiri en kom fram þegar hvort lyfið fyrir sig var notað eingöngu. Ef samhliða notkun er réttlætanager skal fylgjast með svörun sjúklings og þolanleika og aðlaga skammta ef þörf er á (sjá kafla 4.2).

### *Topiramát*

Ekki er hægt að útiloka lyfhrifa- og lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir þegar natríumoxybat er notað samhliða topiramati, þar sem tilkynnt var að klínísk tilvik um dá og aukna plasmabéttni GHB hefðu komið fram hjá sjúklingi/sjúklingum sem notuðu natríumoxybat og topiramát samhliða (sjá kafla 4.4).

**Rannsóknir *in vitro* á lifrarfrýmisneti úr mönnum benda til þess að natríumoxybat hamli ekki marktækt verkun ísóensíma manna (sjá kafla 5.2).**

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Dýrarannsóknir hafa ekki leitt í ljós vísbendingar um vansköpun, en dauði fósturvísa sást bæði í rannsóknum á rottum og kaninum (sjá kafla 5.3).

Upplýsingar frá takmörkuðum fjölda þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir lyfinu á fyrsta þriðjungi meðgöngu benda til mögulega aukinnar hættu á fósturláti. Sem stendur eru engar aðrar mikilvægar faraldsfræðilegar upplýsingar fyrirbyggjandi. Takmarkaðar upplýsingar fengnar frá þunguðum sjúklingum á öðrum og þriðja hluta meðgöngu, benda ekki til þess að natríumoxybat hafi vanskapandi áhrif eða eiturvekanir á fóstur eða nýbura.

Notkun natríumoxybats er ekki ráðlögð á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

Natríumoxybat og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Breytingar á svefnmynstri hafa komið fram hjá brjóstmylkingum mæðra sem nota lyfið, sem getur verið í samræmi við áhrif natríumoxybats á taugakerfið. Natríumoxybat á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

### Frjósemi

Engin klínísk gögn eru fyrirbyggjandi er varða áhrif natríumoxybats á frjósemi. GHB hefur ekki sýnt nein merki um aukaverkanir á frjósemi í rannsóknum á karlkyns og kvenkyns rottum í skömmtum allt að 1.000 mg/kg/sólarhring.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Natríumoxybat hefur veruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Í að minnsta kosti 6 klst. eftir að natríumoxybat er tekið inn mega sjúklingar ekki taka sér fyrir hendur verk sem krefjast fullkominnar árvekni eða samhæfingar hreyfinga svo sem að stjórna vélum eða ökutækjum. Þegar sjúklingar byrja fyrst að taka natríumoxybat og þar til þeir vita hvort þetta lyf hefur enn einhver áframhaldandi áhrif á þá daginn eftir eiga þeir að gæta ýtrustu varúðar við bifreiðaakstur, stjórnun þungavinnuvéla eða önnur verk sem gætu verið hættuleg eða krefjast fullrar árvekni.



Læknum og foreldrum eða umönnunaraðilum barna er bent á að ef hlutfallið milli sólarhringsskammts og líkamsþyngdar barns fer yfir 0,1 g/kg/sólarhring getur biðtíminn orðið lengri en 6 klukkustundir, en það fer eftir einstaklingsbundinni næmni.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt um öryggi

##### Klínískar rannsóknir

Niðurstöður um öryggi hvað eiginleika varðar eru þær sömu í rannsóknum hjá fullorðnum og börnum.

Hjá fullorðnum voru þær aukaverkanir sem oftast var greint frá sundl, ógleði og höfuðverkur, sem allar koma fyrir hjá 10-20% sjúklinga. Alvarlegustu aukaverkanirnar eru sjálfsvígstilraunir, geðrof, öndunarbæling og krampi.

Hjá fullorðnum var sýnt fram á öryggi og verkun natríumoxybats við meðferð á einkennum svefnfloga í fjórum tvíblindum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og samhliða hópum hjá sjúklingum með svefnflog með máttleysisköstum, nema hvað í einni rannsókninni voru máttleysisköst ekki skilyrði fyrir þátttöku. Tvær 3. stigs og ein 2. stigs tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu og samhliða hópum voru gerðar til að meta ábendingu natríumoxybats við vefjagigt hjá fullorðnum. Auk þess voru slembiraðaðar tvíblindar samanburðarrannsóknir með lyfleysu og með víxlun gerðar á heilbrigðum fullorðnum einstaklingum til að meta lyfjamilliverkanir við íbúprófen, díklófenak og valproat. Niðurstöður þeirra eru dregnar saman í kafla 4.5.

##### Reynsla eftir markaðssetningu

Auk aukaverkana sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um aukaverkanir byggðar á reynslu eftir markaðssetningu. Ekki er alltaf unnt að áætla á tíðni þeirra á tryggan hátt í meðferðarþýðinu.

##### Tafla með samantekt aukaverkana

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA-líffæraflokkum.

Áætluð tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

##### Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

*Algengar:* Nefkoksbólga, skútabólga

##### Ónæmiskerfi

*Sjaldgæfar:* Ofnæmi

##### Efnaskipti og næring

*Algengar:* Lystarleysi, minnkuð matarlyst

*Tíðni ekki þekkt:* Vessaþurrð, aukin matarlyst

##### Geðræn vandamál

*Algengar:* Þunglyndi, máttleysisköst, kvíði, óeðlilegar draumfarir, ringlunarástand, vistarfiring, martraðir, svefnanga, svefnraskanir, svefnleysi, slitróttur svefn, taugaóstyrkur

*Sjaldgæfar:* Sjálfsvígstilraunir, geðrof, vænisýki, ofskynjanir, óeðlilegur þankagangur, æsingur, erfiðleikar við að festa svefn

*Tíðni ekki þekkt:* Sjálfsvígshugsanir, manndrápshugsanir, árásgirni, sæluvíma, svefntengd átröskun, kvíðakast, oflæti / geðhvarfasýki, hugvilla, tanngnistran, skapstyggð og aukin kynhvöt

#### Taugakerfi

*Mjög algengar:* Sundl, höfuðverkur

*Algengar:* Svefnlömum, svefnhöfgi, skjálfti, jafnvægistruflanir, athyglístruflanir, tilfinningardoði (hypoesthesia), náladofi, slæving, bragðskynstruflanir

*Sjaldgæfar:* Vöðvarkrampur, minnistap, fótaóeirð

*Tíðni ekki þekkt:* Krampar, meðvitundarleysi, hreyfitruflun

#### Augu

*Algengar:* Þokusýn

#### Eyru og völundarhús

*Algengar:* Svimi

*Tíðni ekki þekkt:* Eyrmasuð

#### Hjarta

*Algengar:* Hjartsláttarónot

#### Æðar

*Algengar:* Háþrýstingur

#### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

*Algengar:* Mæði, hrotur, nefstífla

*Tíðni ekki þekkt:* Öndunarbæling, kæfisvefn, köfnunartilfinning

#### Meltingarfæri

*Mjög algengar:* Ógleði (tíðni ógleði er hærri hjá konum en körlum)

*Algengar:* Uppköst, niðurgangur, verkir í efri hluta kviðarhols

*Sjaldgæfar:* Lausar hægðir

*Tíðni ekki þekkt:* Munnþurrkur

#### Húð og undirhúð

*Algengar:* Óhófleg svitamyndun, útbrot

*Tíðni ekki þekkt:* Ofsakláði, ofnæmisbjúgur, flasa

#### Stoðkerfi og bandvefur

*Algengar:* Liðverkir, vöðvakrampar, bakverkir

#### Nýru og þvaggfæri

*Algengar:* Næturvæta, þvagleki

*Tíðni ekki þekkt:* Þvaglátatíðni / bráð þvaglát, næturmiga

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

*Algengar:* Þróttleysi, þreyta, tilfinning um að vera drukkin/n, búgur á útlimum

#### Rannsóknaniðurstöður

*Algengar:* Hækkaður blóðþrýstingur, þyngdartap

#### Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar

*Algengar:* Byltur

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjá sumum sjúklingum geta máttleysisköst komið fram að nýju í aukinni tíðni, þegar meðferð með natriumoxybati er hætt, en þetta getur hins vegar verið vegna eðlilegs breytileika sjúkdómsins.

Enda þótt reynsla af notkun natríumoxybats í ráðlögðum skömmtum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með svefnflog/máttleysisköst hafi ekki sýnt skýr merki um fráhrarfsheilkenni, hafa í einstaka tilvikum sést aukaverkanir svo sem svefnleysi, höfuðverkur, kvíði, sundl, svefntruflanir, svefnhöfgi, ofskynjanir og geðtruflanir eftir að notkun GHB er hætt.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Börn

Sýnt var fram á verkun og öryggi natríumoxybats til meðferðar á svefnflogum með máttleysisköstum hjá börnum í 2./3. stigs tvíblindri, fjölsetra, slembiráðari-fráhrarfsrannsókn með samanburði við lyfleysu.

Í rannsókn sem gerð var hjá börnum og unglíngum voru algengustu tilkynntu aukaverkanirnar sem komu fram meðan á meðferð stóð ósjálfráð þvaglát (18,3%), ógleði (12,5%), uppköst (8,7%), þyngdartap (8,7%), minnkuð matarlyst (6,7%), höfuðverkur (5,8%) og sundl (5,8%). Einnig var tilkynnt um sjálfsvígshugmyndir (1%) og brátt geðrof (1%) sem aukaverkanir tengdar lyfinu (sjá kafla 4.4 og kafla 5).

Hjá sumum börnum á aldrinum 7 til <18 ára hefur eftirlit eftir markaðssetningu sýnt að meðferð með natríumoxybati var hætt vegna óeðlilegrar hegðunar, árásargirni og skapbreytinga.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Upplýsingar um einkenni tengd ofskömmun með natríumoxybati eru takmarkaðar. Flestar upplýsingar eru fengnar frá ólöglegri notkun GHB. Natríumoxybat er natríumsalt af GHB. Tilvik sem tengjast fráhrarfsheilkennum þegar lyfjanotkun er hætt hafa sést við skammta sem eru utan ráðlagðs skammtabils.

#### Einkenni

Sjúklingar hafa sýnt mismunandi stig minnkaðrar meðvitundar sem getur sveiflast hratt milli þess að vera rugl, æsingur og mótþrói og á hinn bóginn truflun á samhæfingu (ataxia) og dá. Uppköst (jafnvel með skertri meðvitund), svitnun, höfuðverkur og skert skynhreyfifærni getur sést. Skýrt hefur verið frá þokusýn. Dýpra dá hefur sést við stóra skammta, svo og blóðsýring. Skýrt hefur verið frá vöðvarkrömpum og þankrömpum (tonic-clonic seizures). Skýrt hefur verið frá því að bæði hafi dregið úr tíðni og dýpt öndunar og lífshættulegri öndunarbælingu, þar sem nauðsynlegt hefur verið að setja upp barkaslöngu og veita öndunarhjálp. Cheyne-Stokes öndun og öndunarstöðvun hefur sést. Hægur hjartsláttur og lágur líkamshiti geta fylgt meðvitundarleysi svo og vöðvaslekja (hypotonia), en sinaviðbrögð haldast óskert. Hægur hjartsláttur hefur svarað gjöf atrópíns í bláæð. Tilkynnt hefur verið um tilfelli natríumdreyra með efnaskiptablóðlýtingu í tengslum við samhliða notkun á natríumklóríð innrennslislyfi.

#### Meðferð

Íhuga má magaskolon ef grunur er um inntöku fleiri efna samtímis. Þar sem uppköst geta komið fyrir þegar meðvitund er skert, skal setja sjúkling í réttar stellingar (liggjandi staða á vinstri hlið) og nauðsynlegt getur verið að verja öndunarveg með barkaþræðingu. Enda þótt ekki sé víst að kokviðbragð sé til staðar hjá sjúklingi í djúpu dá, geta jafnvel meðvitundarlausir sjúklingar barist á móti barka- þræðingu og íhuga á hraða innsetningu vegna þessa (án þess að nota róandi lyf).

Ekki er hægt að búast við því að bælandi áhrif natríumoxybats á miðtaugakerfið gangi til baka eftir gjöf flumazenils. Ónægar sannanir liggja fyrir um hvort ráðlegt er að nota naloxon til meðferðar á

ofskömmtun með GHB. Notkun blóðskilunar og annarra aðgerða utan líkamans til að fjarlægja lyf hefur ekki verið rannsökuð við ofskömmtun natríumoxybats en tilkynnt hefur verið um slíkar aðgerðir í tengslum við blóðsýringu vegna ofskömmtunar með GHB. Hins vegar gætu þessar aðferðir hugsanlega ekki átt við vegna hraðra umbrota natríumoxybats.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, ATC flokkur: N07XX04.

Natríumoxybat hefur bælandi áhrif á miðtaugakerfið og dregur úr óhóflegri syfju og máttleysisköstum yfir daginn, hjá sjúklingum með svefnflog, og hefur áhrif á svefnmunstur með því að draga úr brotakenndum nætursvefni. Á hvern hátt natríumoxybat hefur áhrif á máttleysisköst er ekki þekkt nákvæmlega, hins vegar er talið að natríumoxybat verki með því að stuðla að hægbylgju (delta) svefni og styrkja nætursvefn. Þegar natríumoxybat er gefið fyrir nætursvefn eykst 3. Og 4. stigs svefn og biðtíminn eftir því að sofna lengist, en dregur hins vegar úr tíðni þess að svefn hefjist á REM svefn- lotum (sleep onset REM periods (SOREMPs)). Verið getur að aðrir og óþekktir verkunarmátar eigi einnig hlut að máli. Í upplýsingum úr gagnagrunni klínísku rannsókna notaðu yfir 80% sjúklinga örvandi lyf samhliða.

#### Fullorðnir

Sýnt var fram á verkun natríumoxybats til meðferðar við einkennum svefnfloga í fjórum fjölsetra, slembuðum, tvíblindum samanburðarráttóknum með lyfleysu, hjá mismunandi hópum sjúklinga (parallel-group) (rannsóknir 1, 2, 3 og 4), með svefnflog og máttleysisköst, nema að í rannsókn 2 þurftu sjúklingarnir ekki að vera með máttleysisköst. Í öllum rannsóknunum mátti einnig nota örvandi lyf (nema í virkum meðferðarluta rannsóknar 2). Í öllum rannsóknunum var notkun þunglyndislyfja hætt áður en meðferð með virku lyfi hófst, nema í rannsókn 2. Í öllum rannsóknunum var sólarhringsskammtinum skipt í tvo jafna skammta. Fyrri skammturinn var tekinn inn þegar gengið var til náða og síðari skammturinn 2,5 til 4 klst. síðar.

**Tafla 2 Samantekt úr klínískum rannsóknum þar sem natríumoxybat var notað til meðferðar við svefnflogum**

Rannsókn	Fyrsti endapunktur	N	Annar endapunktur	Meðferðarlengd	Lyf og skammtur (g/sólarhring)
Rannsókn 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/svefnmunstur/ máttleysisköst/ dúrar/FOSQ	8 vikur	Natríumoxybat 4,5-9
Rannsókn 2	EDS (MWT)	231	svefnmunstur/ESS/CGIc/dúrar	8 vikur	Natríumoxybat 6-9 Modafinil 200-600 mg
Rannsókn 3	Máttleysisköst	136	EDS (ESS)/CGIc/dúrar	4 vikur	Natríumoxybat 3-9
Rannsókn 4	Máttleysisköst	55	Enginn	4 vikur	Natríumoxybat 3-9

EDS - Óhófleg dagsyfja (excessive daytime sleepiness); ESS - „Epworth Sleepiness Scale“; MWT - „Maintenance of Wakefulness Test“; Dúrar - Fjöldi óviljandi dúra að degi til; CGIc - „Clinical

Global Impression of Change“; FOSQ - „Functional Outcomes of Sleep Questionnaire“

Í rannsókn 1 tóku þátt 246 sjúklingar með svefnflog og skammtar þeirra voru auknir smám saman á 1 viku. Fyrstu endapunktur verkunar voru breytingar á óhóflegri dagsyfju, metnar samkvæmt ESS (Epworth Sleepiness Scale) og breyting á heildaralvarleika hvað varðar einkenni svefnfloga hjá sjúklingnum, sem rannsakandinn lagði mat á skv. CGI-c (Clinical Global Impression of Change).

**Tafla 3 Samantekt á ESS í rannsókn 1**

„Epworth Sleepiness Scale“ (ESS; bil 0-24)				
Skammtur og hópur [g/sólarhring (n)]	Upphafsgildi	Endapunktur	Miðgildi breytingar miðað við upphafsgildi	Breyting frá upphafsgildi samanborið við lyfleysu (p-gildi)
Lyfleysa (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

**Tafla 4 Samantekt á CGI-c í rannsókn 1**

„Clinical Global Impressions of Change“ (CGI-c)		
Skammtur og hópur [g/sólarhring (n)]	Þeir sem svöruðu meðferðinni* N (%)	Breyting frá upphafsgildi samanborið við lyfleysu (p-gildi)
Lyfleysa (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

\* Gerð var greining á CGI-c upplýsingunum með því að skilgreina þá sem svöruðu meðferð, sem þá sjúklinga sem náðu mjög miklum eða miklum ávinningi.

Í rannsókn 2 voru áhrif natríumoxybats sem gefið var með inntöku, modafinils sem gefið var með inntöku og natríumoxybats + modafinils sem gefið var með inntöku borin saman við lyfleysu, til meðferðar við dagsyfju í tengslum við svefnflog. Á 8 vikna tvíblinda tímabilinu fengu sjúklingar modafinil í þeim skömmtum sem þeir voru vanir að nota, eða lyfleysu. Jafngildisskammtur natríumoxybats eða lyfleysu var 6 g/sólarhring fyrstu 4 vikurnar sem síðan var aukinn í 9 g/sólarhring seinni 4 vikurnar. Fyrsti endapunktur verkunar var óhófleg dagsyfja, skv. hlutlægu mati MWT.

**Tafla 5 Samantekt MWT í rannsókn 2**

RANNSÓKN 2				
Skammtur og hópur	Upphafsgildi	Endapunktur	Meðaltalsgildi breytingar miðað við upphafsgildi	Endapunktur samanborið við lyfleysu
Lyfleysa (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natríumoxybat (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natríumoxybat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Í rannsókn 3 tóku þátt 136 sjúklingar sem í upphafi rannsóknarinnar voru með í meðallagi alvarleg til alvarleg máttleysisköst (að miðgildi 21 máttleysisköst á viku). Fyrsti endapunktur verkunar í þessari rannsókn var tíðni máttleysiskasta.

**Tafla 6 Samantekt á niðurstöðum úr rannsókn 3**

Skammtur	Fjöldi þátttakenda	Máttleysisköst		
		Upphafsgildi	Breyting á miðgildi frá upphafsgildi	Breyting frá upphafsgildi, samanborið við lyfleysu (p-gildi)
Rannsókn 3				
		Miðgildi máttleysiskasta/viku		
Lyfleysa	33	20,5	-4	-
3,0 g/sólarhring	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/sólarhring	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/sólarhring	33	23,5	-16	0,0008

Í rannsókn 4 tóku þátt 55 sjúklingar með svefnflog sem höfðu fengið natríumoxybat í opinni rannsókn í 7 til 44 mánuði. Sjúklingum var slembiraðað með tilliti til áframhaldandi meðferðar með natríumoxybati í óbreyttum skömmtum eða með lyfleysu. Rannsókn 4 var sérstaklega hönnuð með tilliti til þess að hægt væri að meta áframhaldandi áhrif natríumoxybats eftir langtímanotkun. Fyrsti enda- punktur verkunar í þessari rannsókn var tíðni máttleysiskasta.

**Tafla 7 Samantekt á niðurstöðum úr rannsókn 4**

Meðferðarhópur	Fjöldi þátttakenda	Máttleysisköst		
		Upphafsgildi	Breyting á miðgildi frá upphafsgildi	Breyting frá upphafsgildi, samanborið við lyfleysu (p-gildi)
Rannsókn 4				
		Miðgildi máttleysiskasta/tvær vikur		
Lyfleysa	29	4,0	21,0	-
Natríumoxybat	26	1,9	0	p<0,001

Í rannsókn 4 var svörun sambærileg í tölum fyrir sjúklinga, sem fengu 6 til 9 g/sólarhring, en hjá sjúklingum sem fengu minni skammt en 6 g/sólarhring sáust engin áhrif.

#### Börn

Sýnt var fram á verkun natríumoxybats hjá börnum með svefnflog ásamt máttleysisköstum í tvíblindri, fjölsetra, slembiraðari-fráhvarfsrannsókn með samanburði við lyfleysu.

Rannsóknin sýndi fram á klíniska verkun natríumoxybats í meðferð við máttleysisköstum og óhóflegri dagsyfju hjá börnum með svefnflog.

Sjúklingum, 63 talsins, var slembiraðaða í verkunarhópin þar sem aðalendapunktur verkunar í þessari rannsókn var mismunur á fjölda máttleysiskasta á viku milli síðustu tveggja vikna á tímabilinu þar sem skammtur var stöðugur og tvíblinda tímabilinu.

Meðan á tvíblinda tímabilinu stóð var miðgildi (Q1, Q3) breytingarinnar frá upphafsgildi (þ.e. síðasta 2 vikna tímabili með stöðugum skammti) á vikulegum fjölda máttleysiskasta 12,71 (3,44; 19,77) hjá sjúklingum sem var slembiraðað á lyfleysu og 0,27 (-1,00; 2,50) hjá sjúklingum sem var slembiraðað á natríumoxybat.

**Tafla 8 Samantekt á niðurstöðum rannsóknar 13-005 hjá börnum/fullorðnum**

Meðferðarhópur	Fjöldi sjúklinga	Fjöldi máttleysiskasta á viku (miðgildi)		
		Upphafsgildi (þ.e. síðasta 2 vikna tímabil á stöðugum skammti)	Tvíblint tímabil	Breyting frá upphafsgildi
Lyfleysa	32	4,67	21,25	12,71
Natríumoxybat	31	3,50	3,77	0,27
p-gildi				<0,0001

Þegar greining á undirhópum eftir aldurshópum (7-11 ára og 12-17 ára) var gerð fyrir aðalendapunkturinn voru niðurstöður svipaðar. Meðan á tvíblinda meðferðartímabilinu stóð hjá þátttakendum á aldrinum 7 til 11 ára var miðgildi (Q1, Q3) breytingar frá upphafsgildi á fjölda máttleysiskasta á viku 18,32 (7,58; 35,75) fyrir þátttakendur sem var slembiraðað til að fá lyfleysu og 0,13 (-1,15; 2,05) fyrir þátttakendur sem var slembiraðað til að fá natríumoxybat ( $p < 0,0001$ ). Meðan á tvíblinda meðferðartímabilinu stóð hjá þátttakendum á aldrinum 12 til 17 ára var miðgildi (Q1, Q3) breytingar frá upphafsgildi á fjölda máttleysiskasta á viku 9,39 (1,08; 16,12) fyrir þátttakendur sem var slembiraðað til að fá lyfleysu og 0,58 (-0,88; 2,58) fyrir þátttakendur sem var slembiraðað til að fá natríumoxybat ( $p = 0,0044$ ).

Meðan á tvíblinda meðferðartímabilinu stóð var miðgildi (Q1, Q3) breytingar á aukaendapunktinum (breyting á ESS skori á Epworth mælikvarða á syfju (Epworth Sleepiness Scale)) frá upphafsgildi (sem var í 3. lækniheimsókn – lok tímabilsins með stöðugum skammti) á ESS (CHAD) mælikvarða á syfju hjá börnum og unglingum (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents) 3,0 (1,0; 5,0) fyrir þátttakendur sem var slembiraðað til að fá lyfleysu og 0,0 (-1,0; 2,0) fyrir þátttakendur sem var slembiraðað til að fá natríumoxybat. Samanburðurinn á breytingunni á röðuninni frá upphafsgildi milli meðferða var tölfræðilega marktækur ( $p = 0,0004$ ) við greiningu með ANCOVA líkani þar sem meðferðin var þáttur og röðun upphafsgildis skýribreyta. Þátttakendur sem slembiraðað var á lyfleysu höfðu, að meðaltali, hærri ESS (CHAD) skor í upphafi samanborið við þá sem voru á natríumoxybati.

**Tafla 9 Samantekt á ESS (CHAD) skori meðan á tvíblinda meðferðartímabilinu stóð (verkunarhópur)**

Meðferðarhópur	Fjöldi sjúklinga	Breyting á ESS (CHAD) skori (miðgildi)		
		Upphafsgildi (Lækniheimsókn 3 Lok tímabilsins með stöðugum skammti)	Lok tvíblinda meðferðartímabilsins (Lækniheimsókn 4)	Breyting frá upphafsgildi
Lyfleysa	32	11,0	12,0	3,0
Natríumoxybat	31	8,0	9,0	0,0
p-gildi				0,0004

Skammstafanir: ESS (CHAD) = Mælikvarði á syfju hjá börnum og unglingum (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents)

## 5.2 Lyfjahlvörð

Natríumoxybat frásogast hratt og nánast að fullu eftir inntöku; frásogi seinkar og það minnkar sé fitu- ríkrar máltíðar neytt. Brotthvarf þess verður aðallega við umbrot með 0,5 til 1 klst. helmingunartíma. Lyfjahlvörð eru ekki línuleg og flatarmál undir ferli plasmabéttni á móti tíma

(AUC) eykst 3,8-falt þegar skammtur er tvöfaldaður frá 4,5 g í 9 g. Lyfjahvörf breytast ekki við endurtekna skömmtun.

### Frásog

Natríumoxybat frásogast hratt eftir inntöku og er heildaraðgengi um 88%. Hámarksþéttni í plasma næst að meðaltali (1. og 2. hámarksgildi) eftir gjöf 9 g sólarhringssskammts sem skipt er í tvo jafna skammta sem gefnir eru með 4 klst. millibili og var annars vegar 78 µg/ml og hins vegar 142 µg/ml. Tíminn þar til hámarksþéttni í plasma ( $T_{max}$ ) náðist var að meðaltali á bilinu 0,5 til 2 klst. í átta lyfjahvarfarannsóknunum. Eftir inntöku hækkuðu plasmagildi natríumoxybats meira en hlutfallslega við hækkun skammts. Stakir skammtar hærri en 4,5 g hafa ekki verið rannsakaðir. Gjöf natríumoxybats strax að lokinni fituríkri máltíð leiddi til seinkunar á frásogi (meðalgildi  $T_{max}$  jókst úr 0,75 klst. í 2 klst.) og minnkaði hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) í plasma um 58% og minnkaðrar almennrar útsetningar (AUC) um 37%.

### Dreifing:

Natríumoxybat er vatnssækið efni með 190-384 ml/kg dreifingarrúmmál að meðaltali. Við þéttni natríumoxybats á bilinu 3 til 300 µg/ml er innan við 1% þess bundið plasmapróteinum.

### Umbrot

Rannsóknir á dýrum benda til þess að umbrot séu aðalbrothvarfsleið natríumoxybats, með myndun koltvísýringu og vatns um þríkarboxýlsýruhringinn (Krebs) og í öðru lagi við β-oxun. Aðalferillinn felur í sér  $NADP^+$  tengt ensím í umfrymi, GHB dehydógenasa, sem hvetur breytingu natríumoxybats í súkkíninsemialdehyð, sem síðan umbreytist í súkkíninsýru fyrir tilstilli súkkíninsemialdehyðdehydógenasa. Súkkíninsýran fer inn í Krebs hringinn, þar sem hún umbrotnar í koltvísýring og vatn. Annað oxídóredúktasaensím í hvatberanum, transhydógenasi, hvetur einnig breytingu á súkkíninsemialdehyði þegar α-ketóglútarat er til staðar. Önnur leið á umbrotum er β-oxun um 3,4-tvíhydógenbútýrat í asetýl CoA, sem fer einnig inn í sítrónsýruhringinn og myndar þannig koltvíoxíð og vatn. Engin virk umbrotsefni eru þekkt.

Rannsóknir *in vitro* á lifrarfrymisneti úr mönnum benda til þess að natríumoxybat hamli ekki marktækt verkun ísóensíma manna: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A við þéttni sem er allt að 3 nM (378 µg/ml). Þessi gildi eru umtalsvert hærri en þau gildi sem nást með meðferðar- skömmtum.

### Brothvarf

Úthreinsun natríumoxybats er nær algerlega með umbrotum í koltvísýring, sem síðan hverfur brott með útöndun. Innan við 5% af óbreyttu lyfi finnst að meðaltali í þvagi manna innan 6 til 8 klst. eftir inntöku. Útskilnaður í hægðum er óverulegur.

Sérstakir sjúklingahópar

### Aldraðir

Hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga eldri en 65 ára voru lyfjahvörf natríumoxybats ekki frábrugðin því sem þau eru hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

### Börn

Helstu lyfjahvarfafræðilegir eiginleikar natríumoxybats hjá börnum eru þeir sömu og greint hefur verið frá í rannsóknum á lyfjahvörfum natríumoxybats hjá fullorðnum.

Börn og fullorðnir þátttakendur sem fá sama skammt í mg/kg hafa svipaðar niðurstöður hvað varðar plasmáþéttni á tilteknum tíma (sjá kafla 4.2).

### Skert nýrnastarfsemi

Þar sem nýrun hafa ekki marktækt hlutverk í útskilnaði natríumoxybats hafa engar



lyfjahvarfarannsóknir verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi; ekki væri búist við neinum áhrifum nýrnastarfsemi á lyfjahvörf natríumoxybats.

#### Skert lifrarstarfsemi

Natríumoxybat umbrotnar mikið áður en það berst út í blóðrásina (fyrsta umferð um lifur). Eftir inntöku staks 25 mg/kg skammts voru AUC gildi tvöföld hjá sjúklingum með skorpulifur þar sem úthreinsun eftir inntöku lækkaði úr 9,1 ml/mín. Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum í 4,5 ml/mín. Hjá sjúklingum í flokki A (án vökvasöfnunar í kviðarholi) og í 4,1 ml/mín. Hjá sjúklingum í flokki C (með vökvasöfnun í kviðarholi). Helmingunartími brotthvarfs var marktækt lengri hjá sjúklingum í flokki C og flokki A en í samanburðarhópnum ( $t_{1/2}$  að meðaltali 59 og 32 á móti 22 mínútum). Minnka skal upphafsskammt um helming hjá öllum sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og fylgjast náið með svörun við auknum skömmtum (sjá kafla 4.2).

#### Kynþáttur

Rannsókn á áhrifum mismunandi kynþátta á umbrotum natríumoxybats hefur ekki verið metin.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Við endurtekna skammta natríumoxybats hjá rottum (90 dagar og 26 vikur) og hundum (52 vikur) komu hvorki í ljós neinar marktækar niðurstöður í klínískri efnafræði né smásærri (micro) og stórsærri (macro) sjúkdómafræði. Meðferðarháð klínísk svörun tengdist aðallega slævingu, minnkaðri neyslu fæðu og breytingu á líkamsþyngd í kjölfar þess, líkamsþyngdaraukningu og líffæraþyngd. Við NOEL var útsetning rottna og hunda lægri (~ 50%) en í mönnum. Í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum kom fram að natríumoxybat reyndist ekki hafa stökkbreytandi né litningaskemmandi áhrif.

Gamma bútýrólaktón (GBL), sem er forlyf GHB, var rannsakað í svipuðum skömmtum og vænta má að menn séu útsettir fyrir (1,21-1,64 faldir), var flokkað samkvæmt NTP að það væri ekki krabbameinsvaldandi í rottum og vafasamt hvort það væri krabbameinsvaldandi í músum, vegna lítilsháttar aukningar á krómfiklaæxlum, sem reyndist erfitt að túlka vegna hárrar dánartíðni í hópnum, sem fékk stóra skammta. Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum oxybats greindust engin æxli af völdum efnisins.

GHB hafði engin áhrif á þörun, almenna frjósemi eða myndun sæðisfrumna og virtist ekki hafa eiturverkanir á fósturvísu eða fóstur í rottum sem fengu allt að 1.000 mg/kg/sólarhring af GHB (1,64 sinnum það sem gefið er mönnum miðað við rottur sem ekki eru ungarfullar). Burðarmálsdauði jókst og meðalþungi nýfæddra unga lækkaði á meðan ungarnir voru á spena í F1 dýrum, sem fengu háa skammta. Ekki var hægt að tengja þessi þróunaráhrif við meðgöngueitrun. Lítilsháttar fóstureitrun sást hjá kaninum.

Í 10 vikna rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem gerð var á ungum rottum sem fengu meðferð frá 21. degi til 90. dags eftir got olli natríumoxybat aukaverkunum, þ.á m. dauðsföllum á fyrstu viku meðferðar þegar dýrin voru 21 til 27 daga gömul sem samsvarar 3-4 ára aldri hjá börnum. Bráðar eiturverkanir komu fram við útsetningu sem var minni en búist er við hjá börnum og áður en dauðsföll áttu sér stað komu fram natríumoxybat-tengd klínísk einkenni (hæg öndun, djúp öndun, minnkuð virkni, ósamhæft göngulag og skert réttiviðbragð) sem er í takt við viðbúna lyfjafræði lyfsins. Ástæðan fyrir þessum tiltölulega sterkari eiturverkunum á fyrstu viku meðferðar er ekki að fullu ljós. Þetta gæti tengst þeirri staðreynd að altæk útsetning virðist vera meiri hjá svo ungum dýrum en hjá eldri ungum (juvenile) rottum. Þetta gæti einnig verið vegna meiri næmni unga fyrir natríumoxybati samanborið við eldri ungar rottur og fullorðnar rottur og/eða vegna þolmyndunar. Svipað og hjá fullorðnum sást einnig þyngdartap og minnkuð fæðuneysla ásamt öndunareinkennum (djúp og hæg öndun). Natríumoxybat olli ekki aukaverkunum á vöxt og þroska við útsetningu sem var 2-falt til 4-falt meiri en sú útsetning sem búist er við af ráðlögðum hámarksskammti hjá börnum (200 mg/kg/sólarhring hjá börnum sem vega minna en 45 kg og 9 g/sólarhring hjá börnum sem vega  $\geq 45$  kg).

Mismunarannsóknir á lyfjum sýna að GHP framkallar sértæka mismunaörvun sem í sumum tilvikum líkist örvun af völdum áfengis, morfíns og lyfja sem líkja eftir áhrifum GABA. Í rannsóknum, þar sem rottur, mús og apar gátu stjórnað lyfjagjöf sjálfir, hafa ekki komið fram skýrar niðurstöður, en þol gegn GHB svo og víxl-þol gegn áfengi og baclofeni kom skýrt fram hjá nagdýrum.

## **6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar**

### **6.1 Hjálparefni**

Hreinsað vatn

Eplasyra til að stilla sýrustig (pH)

Natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig (pH)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi við önnur lyf.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár

Eftir að flaskan er fyrst opnuð: 90 dagar.

Eftir þynningu í skammtabollunum á að nota blönduna innan 24 klst.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð íláts og innihald og sérstakur búnaður til notkunar lyfsins**

180 ml lausn í gulbrúnni, sporöskjulaga 240 ml PET flösku sem er innsigluð með plastþynnu og lokuð með barnaöryggislöki úr HDPE/pólýprópýleni, sem er fóðrað með pappaspjaldi (pulpboard).

Hver askja inniheldur eina flösku, millistykki til að smella á flöskuna, kvarðað mælitæki (sprautu úr pólýprópýleni), tvo skammtabolla úr pólýprópýleni og tvö barnaöryggisskrúflok úr HDPE.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKADSLEYFISHAFI**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussel

Belgía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/05/312/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. október 2005.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. september 2015.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

### • Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi (MLH) skal þróa fræðsluefni fyrir Xyrem til þess að tryggja að lækna sem hyggjast ávísa Xyrem séu meðvitaðir um bæði skömmtun Xyrem og mikilvægar áhættur. Fræðsluefnið skiptist í eftirfarandi fimm þætti:

- Tékklisti fyrir heilbrigðisstarfsfólk (þ.e. eyðublöð fyrir upphaf meðferðar og fyrir eftirfylgni): til að minna lækna á að athuga eftirfarandi atriði:
  - a. Frábendingar, varnaðarorð og varúðarreglur í SmPC og sérstaklega taka fram að Xyrem getur valdið bælingu í miðtaugakerfi og á öndun, að áfengi getur aukið á miðtaugakerfisbælingu og að misnotkun á Xyrem er möguleg.
  - b. Hjá börnum: hæð, þyngd, námshæfni, félagslega og geðræna hegðun
- Upplýsingar fyrir sjúklinga með algengum spurningum (til að afhenda sjúklingi): til að veita sjúklingum svör við spurningum sem þeir gætu haft um notkun Xyrem.
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga um notkun natríumoxybats (til að afhenda sjúklingi): til að veita sjúklingum upplýsingar tengdar notkun Xyrem.
- Leiðbeiningar um Xyrem fyrir börn og umönnunaraðila þeirra til þess að veita upplýsingar

- um örugga notkun og meðhöndlun natríumoxybats.
- Öryggiskort fyrir sjúklinga (til að afhenda sjúklingi): til að minna sjúklinga, umönnunaraðila og lækna á mikilvægar öryggisupplýsingar tengdri notkun Xyrem.

MLH hefur komið á stýrðri dreifingaráætlun sem bætir núverandi stýringu á notkun Xyrem þannig að mögulegt sé að ná til markhópsins sjúklinga með drómasýki á sama tíma og hættunni á því að Xyrem komist til þeirra sem myndu misnota það er haldið í lágmarki.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG  
INNRI YTRI UMBÚÐUM**

**Askja og flaska**

**1. HEITI LYFSINS**

Xyrem 500 mg/ml mixtúra, lausn  
Natríumoxybat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver ml af lausn inniheldur 500 mg natríumoxybat

**3. HJÁLPAEFNI**

Natríumríkt - sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Ein flaska með 180 ml mixtúru, lausn

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6 SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM  
BÖRN**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Lyfið skal nota innan 90 daga eftir að það er fyrst opnað.  
Eftir þynningu í skammtabolla skal nota blönduna innan 24 klst.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN  
LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/05/312/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskyt

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Xyrem 500 mg/ml (á einungis við um öskju)

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FYLGIÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Xyrem 500 mg/ml mixtúra, lausn

Natríumoxybat

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Xyrem og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota Xyrem
3. Hvernig nota á Xyrem
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xyrem
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Xyrem og við hverju það er notað

Xyrem inniheldur virka efnið natríumoxybat. Xyrem verkar þannig að nætursvefn verður samfelldari en þó er nákvæmur verkunarmáti þess ekki þekktur.

Xyrem er notað til meðferðar við svefnflogum með máttleysisköstum hjá fullorðnum, unglíngum og börnum frá 7 ára aldri.

Svefnflog eru svefntruflanir sem geta birst þannig, að svefn sæki á fólk á þeim tíma sem fólk vakir venjulega, einnig sem máttleysisköst, svefnlömun, ofskynjanir og ófullnægjandi svefn. Máttleysisköst eru svörun við skyndilegum tilfinningalegum viðbrögðum eins og reiði, hræðslu, gleði, hlátri eða undrun og koma fram sem skyndilegt máttleysi í vöðvum og lömun án meðvitundarleysis.

#### 2. Áður en byrjað er að nota

##### **Xyrem Ekki má nota Xyrem**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir natríumoxybati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með skort á súkkíninsemialdehydedehydrogenasa (fátíður efnaskiptasjúkdómur).
- ef þú ert með alvarlegt þunglyndi.
- ef þú notar ópíóíðlyf eða barbitúrlyf.

##### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Xyrem er notað:

- ef þú ert með öndunar- eða lungnasjúkdóma (og sérstaklega ef um offitu er að ræða), þar sem Xyrem getur hugsanlega valdið öndunarerfiðleikum.
- ef þú ert með eða hefur áður verið með þunglyndi, sjálfsvígshugsanir, kvíða, geðrof (geðröskun sem getur falið í sér ofskynjanir, samhengislaust tal eða óskipulega og æsta hegðun) eða geðhvarfasýki.
- ef þú ert með hjartabilun, háþrýsting (háan blóðþrýsting), lifrar- eða nýrnasjúkdóma því vera má að breyta þurfi skammtinum.
- ef þú hefur áður misnotað lyf.

- ef þú ert með flogaveiki þar sem ekki er mælt með notkun Xyrem þegar um flogaveiki er að ræða.
- ef þú ert með porfýríu (sjaldgæfur efnaskiptasjúkdómur).

Ef eitthvað að þessu á við þig áttu að segja læknum frá því áður en þú byrjar að nota Xyrem.

Ef þú verður fyrir því að væta rúmið og hefur ekki stjórn á þvaglátum eða hægðum, verður rugluð/ruglaður, færð ofskynjanir, gengur í svefni eða finnur fyrir óeðlilegum hugsunum á meðan þú notar Xyrem áttu að segja læknum þegar í stað frá því. Þessi áhrif eru sjaldgæf og þau eru venjulega væg til í meðallagi alvarleg ef þau koma fyrir.

Ef þú ert öldruð/aldráður mun lækurinn fylgjast náið með þér til að athuga hvort Xyrem hefur þau áhrif sem óskað er eftir.

Hætta á misnotkun Xyrem er vel þekkt. Ávanabinding hefur komið fyrir eftir ólöglega notkun natríumoxybats.

Lækurinn mun spyrja þig hvort þú hafi einhvern tíma misnotað lyf, áður en meðferð með Xyrem hefst og meðan á henni stendur.

### **Börn og unglingar**

Börn frá 7 ára aldri og unglingar mega taka Xyrem ef þau vega meira en 15 kg.

Börn sem eru yngri en 7 ára eða vega minna en 15 kg mega ekki taka Xyrem.

Ef þú ert barn eða unglingur mun lækurinn hafa reglulegt eftirlit með því hvað þú ert þung/ur.

Á meðan lækurinn er að stilla skammtinn sem getur tekið nokkrar vikur, eiga foreldrar/umönnunaraðilar að hafa náið eftirlit með andardrætti barnsins fyrstu 2 klukkustundirnar eftir inntöku natríumoxybats til að meta hvort öndunin sé að einhverju leyti óvenjuleg, t.d. öndun hættir í svefni í stuttan tíma í senn, öndun er hávær eða blámi kemur á varir og andlit. Ef vart verður við óeðlilega öndun skal leita lækishjálpar og láta lækinn vita eins fljótt og mögulegt er. Ef eitthvað óeðlilegt kemur fram eftir fyrsta skammtinn skal ekki gefa seinni skammtinn. Ef ekkert óeðlilegt kemur fram má gefa seinni skammtinn. Seinni skammtinn má hvorki gefa fyrir en 2,5 klukkustundum né síðar en 4 klukkustundum eftir fyrsta skammtinn.

Ef þú hefur haft eða ert með óþægilegar tilfinningar, sértaklega ef þú ert leið/ur eða hefur misst áhugann á lífinu er mikilvægt að þú segir læknum eða þeim sem hugsar um þig frá því.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Xyrem**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skal forðast samhliða notkun Xyrem og svefnlyfja eða lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið (miðtaugakerfið er sá hluti líkamans sem samanstendur af heilanum og mænunni).

Einnig skal gæta þess að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- lyf sem auka verkun miðtaugakerfisins
- þunglyndislyf
- lyf sem gætu verið brotin niður á svipaðan hátt af líkamanum (t.d. valproat, fenýtóín eða etósúximíð sem eru notuð við flogaköstum)
- topiramát (notað til meðferðar við flogaveiki)

Ef þú tekur valproat, verður að aðlaga sólarhringskammtinn af Xyrem (sjá kafla 3) þar sem það getur leitt til milliverkana við valproat.

## Notkun Xyrem með áfengi

Ekki má neyta áfengis á meðan Xyrem er notað því áhrif þess geta aukist.

## Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Mjög fáar konur hafa tekið Xyrem á einhverju tímabili meðgöngunnar og hjá nokkrum þeirra varð fósturlát. Hættan af því að taka Xyrem á meðgöngu er ekki þekkt og því er notkun Xyrem hjá barnshafandi konum og konum sem eru að reyna að verða barnshafandi ekki ráðlögð.

Sjúklingar sem nota Xyrem eiga ekki að hafa barn á brjósti þar sem að þekkt er að Xyrem berst í brjóstamjólk. Breytingar á svefnmynstri hafa komið fram hjá brjóstmylkingum mæðra sem nota lyfið.

## Akstur og notkun véla

Xyrem hefur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Í að minnsta kosti 6 klst. eftir að þú hefur tekið Xyrem inn skal hvorki aka bíl, stjórna þungavinnuvélum né takast á hendur verk sem eru hættuleg eða þarfnast andlegrar árvekni. Þegar þú byrjar fyrst að taka Xyrem og þar til þú veist hvort þig syfjar af því daginn eftir, skaltu gæta ytrustu varúðar við bifreiðaakstur, stjórnun þungavinnuvéla eða við hvers konar vinnu sem gæti verið hættuleg eða sem þarfnast fullrar andlegrar árvekni.

Fyrir börn ber læknum, foreldrum eða umönnunaraðilum að hafa í huga að tíminn fram að því að börn geti aðhafst eitthvað sem krefst árvekni, samhæfingar hreyfinga eða aðhafst eitthvað sem getur haft líkamlega áhættu í för með sér gæti verið lengri en 6 klukkustundir, en það fer eftir einstaklingsbundinni næmni.

## Xyrem inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 182,24 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju grammi. Þetta jafngildir 9,11% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Þeir sem þurfa 2 g af natríumoxybati (Xyrem) eða meira á sólarhring til lengri tíma eiga að ráðfæra sig við lækinn eða lyfjafræðing, sérstaklega ef þeim hefur verið ráðlagt að fylgja saltskertu (natríumskertu) mataræði.

## 3. Hvernig nota á Xyrem

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Mikilvægt er að þú notir eingöngu sprautuna sem fylgir með í pakkningunni þegar þú undirbýrð skammta af Xyrem. Xyrem sprautan hefur tvo mismunandi mælikvarða, annar getur hentað betur en hinn en það fer eftir því hvaða skammti lækinn hefur ávísað. Með því að skoða mælikarðanna sérðu hvor þeirra sýnir nákvæmlega merkinguna fyrir þinn skammt.

### Fullorðnir – sem taka sjálfir Xyrem

- Fyrir fullorðna er ráðlagður upphafsskammtur 4,5 g á hverjum sólarhring, sem gefinn er í tveimur aðskildum 2,25 g skömmtum.
- Verið getur að lækinn auki skammtinn smám saman í 9 g á hverjum sólarhring, sem gefinn er í tveimur aðskildum 4,5 g skömmtum.
- Taka á Xyrem inn tvisvar sinnum á hverju kvöldi:
  - Fyrri skammtinn á að taka inn þegar gengið er til náða og síðari skammtinn 2½ til 4 klst. síðar. Þú getur þurft að nota verkjaralukku til að vera viss um að vakna til að taka síðari skammtinn.
  - Matur dregur úr því magni Xyrem sem líkaminn nýtir. Þess vegna er best að taka Xyrem á tilteknum tíma 2 til 3 klst. eftir máltíð.
  - Blanda á báða skammtana áður en háttað er.
  - Taka skal skammtana innan við 24 klst. eftir blöndun.

### **Fullorðnir og börn 7 ára og eldri sem eru 15 kg eða meira að þyngd – sem taka Xyrem sjálf**

Fyrir þá sem eru 7 ára og eldri sem eru 15 kg eða meira að þyngd mun læknir finna út rétta skammtinn með tilliti til þyngdar þinnar.

Læknirinn finnur út rétta skammtinn fyrir þig. Ekki taka meira en skammtinn sem ávísað er fyrir þig.

### **Fullorðnir – sem taka Xyrem með valproati**

Ef þú notar samhliða valproat og Xyrem þarf læknirinn að aðlaga Xyrem skammtinn.

- Fyrir fullorðna er ráðlagður upphafsskammtur af Xyrem þegar það er notað samhliða valproati 3,6 g á hverjum sólarhring, gefinn í tveimur aðskildum 1,8 g skömmtum.
- Fyrri skammtinn á að taka inn þegar gengið er til náða og síðari skammtinn 2½ til 4 klst. síðar.

### **Unglingar og börn 7 ára og eldri sem vega 15 kg eða meira – sem taka Xyrem ásamt valproati**

Ef þú tekur valproat samhliða Xyrem mun læknirinn aðlaga skammtinn af Xyrem fyrir þig.

### **Nýrna- eða lifrarsjúkdómar**

- Ef þú ert með nýrnasjúkdóma skaltu íhuga ráðleggingar um mataræði til að draga úr natríumneyslu (saltneyslu). Ef þú ert með lifrarsjúkdóma á að helminga upphafsskammtinn. Verið getur að læknirinn auki skammtinn smám saman.

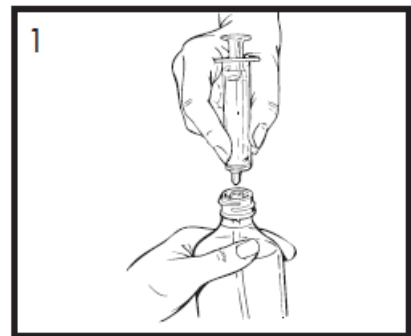
### Leiðbeiningar um hvernig á að þynna Xyrem

Eftirfarandi leiðbeiningar skýra út hvernig á að blanda Xyrem. Vinsamlegast lestu þessar leiðbeiningar vandlega og fylgdu þeim stig af stigi. Ekki leyfa börnum að blanda Xyrem.

Þér til aðstoðar inniheldur Xyrem askjan eina flösku af lyfi, mælisprautu (með tveimur mismunandi mælikvörðum) og tvo skammtabolla með barnaöryggislokun.

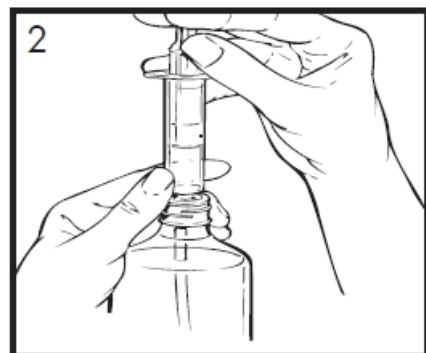
#### **Skref 1**

- Fjarlægðu lokið af flöskunni með því að þrýsta því niður og snúa því samtímis rangsælis (til vinstri).
- Eftir að lokið hefur verið fjarlægt skaltu setja flöskuna upprétta á borð.
- Fjarlægja á plastþynnu innsiglið efst á flöskunni áður en flaskan er notuð í fyrsta sinn.
- Haltu flöskunni uppréttri, þrýstu millistykkinu ofan í flöskuhálsinn. Aðeins þarf að gera þetta þegar flaskan er fyrst opnuð. Skilja má millistykkið eftir í flöskunni til síðari notkunar.



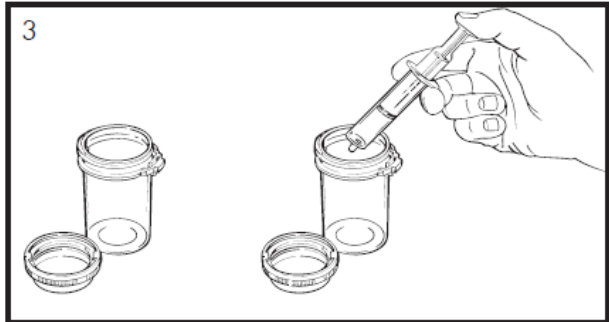
#### **Skref 2**

- Því næst á að setja odd mælisprautunnar inn í miðju opsins á flöskunni og þrýsta henni ákveðið niður.
- Meðan flöskunni og sprautunni er haldið í annarri hendi á að draga ávísaðan skammt upp með því að draga stimpilinn upp með hinnari hendinni. **ATHUGIÐ:** Lyfið rennur ekki inn í sprautuna nema flöskunni sé haldið í uppréttri stöðu.



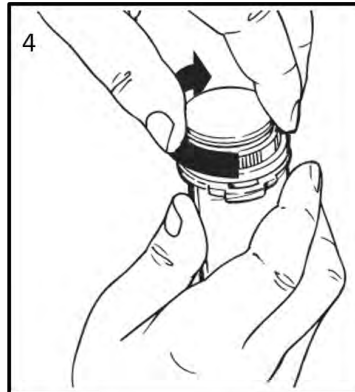
### Skref 3

- Taktu sprautuna úr miðju opsins á flöskunni.
- Tæmdu lyfið úr sprautunni ofan í annan skammta- bollann, sem fylgir með, með því að þrýsta á stimpilinn. Endurtaktu þetta þrep fyrir síðari skammtabollann.
- Bættu síðan við um 60 ml af vatni í hvorn skammtabolla (60 ml eru um það bil 4 matskeiðar).



### Skref 4

- Settu lokin sem fylgja með á skammtabollana og snúðu hvoru fyrir sig réttisælis (til hægri) þar til smellur heyrst og barnaöryggislokun er komin á (Varúð: þar sem lokið á skammtabollanum getur snúist í báðar áttir, er aðeins tryggt að barnaöryggislokun hafi tekist eftir að smellur heyrst).
- Skolaðu sprautuna með vatni.



- Rétt áður en þú ferð að sofa:
  - Fullorðnir sjúklingar eiga að setja seinni skammtinn nálægt rúminu sínu.
  - Foreldri eða umönnunaraðili unglunga og barna 7 ára og eldri á ekki að skilja seinni skammtinn eftir nálægt rúmi barnsins eða innan seilingar barnsins.
  - Verið getur að þú þurfir að nota vekjaraklukku til þess að þú vaknir til að taka seinni skammtinn, ekki fyrr en 2½ klst. og ekki síðar en 4 klst. eftir að þú hefur tekið fyrri skammtinn.

Síðan:

- Fjarlægðu lokið af fyrri skammtabollanum með því að þrýsta barnaöryggislokinu niður og snúa því rangsælis (til vinstri).
- Drekkstu allan fyrri skammtinn og sittu uppi í rúminu, settu lokið aftur á bollann og leggstu síðan strax útaf. Börnum sem sofa lengur en 8 klukkustundir en styttra en 12 klukkustundir má gefa fyrsta skammtinn eftir að barnið hefur sofið í 1 til 2 klukkustundir.
- Þegar þú vaknar eða vekur barnið 2½ til 4 klst. síðar áttu að fjarlægja lokið af seinni skammtabollanum. Sittu uppi í rúminu og drekkstu strax allan seinni skammtinn áður en þú leggst aftur útaf til að halda áfram að sofa. Settu lokið á seinni skammtabollann.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Xyrem vera of mikil eða of lítil.

### Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Einkenni ofskömmtunar af Xyrem geta verið æsingur, rugl, skert hreyfigeta, skert öndun, þokusýn, gegndarlaus svitnun, höfuðverkur, uppköst, skert meðvitund sem getur leitt til dás og floga, óhóflegur þorsti, vöðvakrampar og þróttleysi. Ef þú tekur meira af Xyrem en þér var sagt að taka eða ef þú tekur það fyrir slysni, skaltu leita hjálpar á bráðavakt þegar í stað. Þú ættir að taka lyfjaflöskuna með merkimiðanum á með þér, jafnvel þótt hún sé tóm.

### Ef gleymist að nota Xyrem

Ef þú gleymir að taka fyrri skammtinn skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir því að halda síðan lyfjatöku áfram eins og áður. Ef þú missir af seinni skammtinum skaltu sleppa honum og ekki



nota Xyrem aftur fyrr en næsta kvöld. Ekki á að tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef þú ert ekki viss hvort þú tókst Xyrem**

Ef vafi leikur á því hvort skammtur hafi verið gefinn á ekki að gefa skammtinn aftur, en það er til að draga úr hættu á ofskömmtun.

### **Ef hætt er að nota Xyrem**

Þú átt að halda áfram að nota Xyrem eins lengi og lækurinn hefur ákveðið. Þú getur fundið fyrir því að máttleysisköstin komi aftur ef þú hættir að taka lyfið og þú getur fundið fyrir svefnleysi, höfuðverk, hræðslu, sundli, svefntruflunum, svefnleysi, ofskynjunum og óeðlilegum þankagangi. Ef þú hættir að taka Xyrem lengur en í 14 daga samfleytt áttu að ráðfæra þig við lækinn þar sem þú þarft lægri skammt þegar þú byrjar aftur að taka Xyrem.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þær eru venjulega vægar til í meðallagi alvarlegar.

**Fullorðnir – algengustu aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum** (komu fyrir hjá 10% til 20% sjúklinga):

- sundl
- ógleði
- höfuðverkur

**Láttu lækinn vita án tafar** ef þú færð eitthvað af ofangreindum aukaverkunum.

**Börn og unglingar – algengustu aukaverknir sem komu fyrir í klínískri rannsókn:**

- næturvæta (18,3%)
- ógleði (12,5%)
- uppköst (8,7%)
- þyngdartap (8,7%)
- minnkuð matarlyst (6,7%)
- höfuðverkur (5,8%)
- sundl (5,8%)
- sjálfsvígshugsanir (1%)
- andleg vanlíðan (tap á raunveruleikatengslum) (1%)

**Láttu lækinn vita án tafar** ef þú færð eitthvað af ofangreindum aukaverkunum.

Aukaverkanir hjá fullorðnum og börnum eru þær sömu. Láttu lækinn vita án tafar ef þú færð eitthvað af eftirfarandi aukaverkunum:

*Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):*

- ógleði
- sundl
- höfuðverkur

*Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):*

- svefntruflanir þ.á m. svefnleysi, óeðlilegar draumfarir, svefnlömun, syfja, martraðir, svefnanga, næturvæta, óeðlileg syfja á daginn, erfiðleikar við að sofna um miðja nótt
- tilfinning um að vera drukkin/n, skjálfti, rugl/skortur á áttun, þokusýn, jafnvægistruflanir, byltur, tilfinning um að allt hringsnúist (svimi)

- hjartsláttarónot, hækkaður blóðþrýstingur, mæði
- uppköst, kviðverkir, niðurgangur
- lystarleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap
- þróttleysi, þreyta, slæving
- aukin svitamyndun
- þunglyndi
- vöðvakrampar, þroti
- liðverkir, bakverkir
- athyglisruflanir, minnkuð næmni einkum fyrir snertingu, óeðlilegt snertiskyn, óeðlilegt bragð
- kvíði, taugaveiklun
- þvagleki
- hrotur, nefstífla
- útbrot
- skútabólga, bólgu í nefslímhúð og hálsbólga

*Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):*

- geðrof (geðræn vandamál sem geta meðal annars verið ofskeyjanir, samhengislaust tal eða óskipulögð og æst hegðun)
- vænisýki, óeðlilegar hugsanir, ofskeyjanir, æsingur, sjálfsvígstilraun
- erfiðleikar við að festa svefn, fótaóeirð
- minnistap
- vöðvarkrakampi (ósjálfráður samdráttur vöðva)
- ósjálfráðar hægðir
- ofnæmi

*Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):*

- krampar
- grynri öndun eða hægari öndun, stutt öndunarstopp í svefni
- ofsakláði
- sjálfsvígshugsanir, hugvilla, hugsanir um að framkvæma ofbeldisverk (þ.m.t. skaða aðra)
- skapstyggi, árásgirni
- sæluvíma
- kvíðakast
- oflæti/geðhvarfasýki
- munnþurrkur, vessaþurrð
- bjúgur í andliti (ofnæmisbjúgur)
- tanngnístran (gnísta tönnum og kjálkastífn)
- tíð þvaglát/bráð þvaglát (aukin þörf á þvaglátum)
- eyrnasúð (suð fyrir eyrum eins og sónn eða blísturshljóð)
- svefntengd átröskun
- aukin matarlyst
- meðvitundarleysi
- hreyfitruflun (t.d. óeðlilegar, óviðráðanlegar hreyfingar útlima)
- flasa
- aukin kynhvöt
- næturmiga (óhófleg þvaglát á nóttunni)
- köfnunartilfinning

**Láttu lækninn vita án tafar** ef þú færð eitthvað af ofangreindum aukaverkunum.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Xyrem

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á flöskunni á eftir (EXP). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Eftir þynningu í skammtabollunum á að nota blönduna innan 24 klst.

Eftir að þú hefur opnað Xyrem flösku áttu að fleygja öllu innihaldi hennar, sem þú hefur ekki notað innan 90 daga eftir að þú opnaðir flöskuna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Xyrem inniheldur

- Virka innihaldsefnið er natríumoxybat. Hver ml inniheldur 500 mg af natríumoxybat.
- Önnur innihaldsefni eru hreinsað vatn, eplasýra og natríumhýdroxíð.

### Lýsing á útliti Xyrem og pakkningastærðir

Xyrem er í 240 ml gulbrúnni flösku sem inniheldur 180 ml af mixtúru, lausn og er lokuð með barnaöryggisloki. Þegar flaskan er afgreidd er plastþynnu innsigli undir tappanum, efst á flöskunni. Hver pakkning inniheldur eina flösku, millistykki til að smella á flöskuna, mælisprautu úr plasti og tvo skammtabolla með barnaöryggisloki.

Xyrem er tær til lítið eitt ópallýsandi lausn.

Gulbrúna plastflaskan inniheldur 180 ml af mixtúru, lausn.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Þú átt að fá afhentan Xyrem upplýsingapakka frá læknum, sem í er bæklingur með upplýsingum um hvernig þú átt að taka lyfið, upplýsingablað fyrir sjúklinga með spurningum sem oft koma upp og spjald með viðvörunum fyrir sjúklinginn.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

#### Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

#### България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

#### Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

#### Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

**Danmark**

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

**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)

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.