

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xyrem 500 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 500 mg natriumoxibat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Lösningen är klar eller något opaliserande.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av narkolepsi med kataplexi hos vuxna patienter, ungdomar och barn från 7 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör påbörjas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av narkolepsi. Läkare ska strikt följa kontraindikationer, varningar och försiktighetsåtgärder.

Dosering

Vuxna

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

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

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

Utsättning av Xyrem

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

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

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

Startdosen bör halveras till alla patienter med nedsatt leverfunktion och svar på dosökningar bör följas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

Ungdomar och barn från 7 års ålder med en minsta kroppsvikt på 15 kg:

Xyrem administreras oralt två gånger varje natt. Doseringsrekommendationerna anges i tabell 1.

Tabell 1 Rekommenderad dos av natriumoxibat vid initiering och titrering för pediatrika patienter

Patientens vikt	Initial total daglig dos (uppdelat på 2 doser)*	Titreringsregim (till klinisk effekt)	Rekommenderad maximal total daglig dos
15 kg till < 20 kg	≤ 1 g/dag	≤ 0,5 g/dag/vecka	0,2 g/kg/dag
20 kg till < 30 kg	≤ 2 g/dag	≤ 1 g/dag/vecka	
30 kg till < 45 kg	≤ 3 g/dag	≤ 1 g/dag/vecka	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/dag	≤ 1,5 g/dag/vecka	9 g/dag

*Vid läggdags och 2,5 till 4 timmar senare. För barn som sover mer än 8 timmar per natt, kan natriumoxibat ges efter läggdags, medan barnet är i säng, i två lika stora uppdelade doser med 2,5 till 4 timmars mellanrum.

Dosen ska titreras gradvis till effekt, baserat på effekt och tolerabilitet (se avsnitt 4.4). Minst en till två veckor rekommenderas mellan ökning av doseringen. Dosrekommendationerna för natriumoxibat (initial dos, titreringsregim och maximal dos) för pediatrika patienter är baserade på kroppsvikt. Därför ska patienternas kroppsvikt kontrolleras med jämna mellanrum, särskilt under titrering, för att säkerställa att korrekt dos av natriumoxibat administreras.

Den rekommenderade maximala totala dagliga dosen är 0,2 g/kg/dag hos pediatrika patienter som väger mindre än 45 kg. För barn som väger 45 kg eller mer är den maximala dagliga dosen 9 g/dag.

Om natriumoxibat och valproat används samtidigt (se avsnitt 4.5), rekommenderas en minskning av natriumoxibatdosen med 20 %, t.ex. 4,8 g/dag istället för 6 g/dag.

Säkerhet och effekt för natriumoxibat hos barn under 7 år har inte fastställts och därför rekommenderas natriumoxibat inte till barn under 7 år. Barn som väger under 15 kg ska inte ges natriumoxibat.

Administreringsätt

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter med egentlig depression.

Patienter med brist på succinylsemialdehyddehydrogenas.

Patienter under behandling med opioider eller barbiturater.

4.4 Varningar och försiktighet

Xyrem har potential att inducera andningsdepression

Andningsdepression och CNS-depression

Natriumoxibat har även potential att orsaka andningsdepression. Patienter ska undersökas före behandling beträffande sömnapné och försiktighet ska iaktas vid övervägande av behandling. Apné och andningsdepression har setts hos fastande friska personer efter ett enstaka intag av 4,5 g (två gånger den rekommenderade startdosen). Under övervakning efter marknadsintroduktion har det observerats att natriumoxibat kan predisponera patienter för en kvävande känsla under sömnen. Patienter bör utfrågas rörande tecken på depression av centrala nervsystemet (CNS) eller andningsdepression. Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med underliggande andningsproblem. Patienter ska övervakas med avseende på tecken på andningsdepression under behandlingen. På grund av den högre risken för sömnapné bör patienter med BMI ≥ 40 kg/m² övervakas noga när de tar natriumoxibat.

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

- *Bensodiazepiner*
Eftersom samtidig behandling med bensodiazepiner och natriumoxibat kan ge en ökad risk för andningsdepression bör denna kombination undvikas.
- *Alkohol och CNS-dämpande läkemedel*
Användning av alkohol eller något CNS-dämpande läkemedel tillsammans med natriumoxibat kan resultera i förstärkning av den CNS-depressiva effekten av natriumoxibat samt ökad risk för andningsdepression. Patienten ska därför varnas för användning av alkohol tillsammans med natriumoxibat.

- *Läkemedel som hämmar gamma-hydroxibutansyra (GHB) dehydrogenas*
Försiktighet rekommenderas för patienter som behandlas samtidigt med valproat eller andra hämmare av GHB dehydrogenas eftersom farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner har observerats då natriumoxibat ges samtidigt som valproat (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling är befogad ska dosen justeras därefter (se avsnitt 4.2). Dessutom ska patientens behandlingssvar och tolerans noga övervakas och dosen anpassas därefter.
- *Topiramat*
Kliniska observationer av koma och ökade plasmakoncentrationer av GHB har förekommit efter samtidig administrering av natriumoxibat och topiramat. Patienter bör därför varnas för användning av topiramat tillsammans med natriumoxibat (se avsnitt 4.5).

Missbrukspotential och beroende

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

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

Patienter med porfyri

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

Neuropsykiatriska händelser

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

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

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

Sömngång har rapporterats hos patienter i kliniska prövningar med natriumoxibat. Det är oklart om några eller alla dessa episoder överensstämmer med äkta somnambulism (en parasomni som inträffar under non-REM-sömn) eller med någon annan specifik medicinsk störning. Risken för skada bör finnas i åtanke för alla patienter som går i sömnen. Därför bör episoder av sömngång utvärderas fullständigt och lämplig intervention övervägas.

Pediatrik population:

Övervakning under titreringsfasen

Patientens tolerans, i synnerhet med avseende på tecken på eventuell CNS- och andningsdepression, ska övervakas noggrant vid varje dosökning under titreringen. Noggrann övervakning ska inkludera

att föräldern/vårdgivarna observerar barnets andning efter intag av natriumoxibat, för att bedöma om andningen är onormal under de första två timmarna, till exempel högljudd andning, sömnapné eller cyanos av läpparna/ansiktet. Om onormal andning observeras ska medicinsk hjälp uppsökas. Om en avvikelse observeras efter den första dosen ska den andra dosen inte administreras. Om ingen avvikelse observeras kan den andra dosen administreras. Den andra dosen ska inte ges tidigare än 2,5 timmar eller senare än 4 timmar efter den första dosen. I särskilda fall, t.ex. om det är osäkert om föräldern/vårdgivarna kan hantera noggrann övervakning enligt beskrivningen, rekommenderas inte natriumoxibat såvida inte medicinsk övervakning av behandlingen kan ordnas.

Om det är osäkert om dosen har administrerats, ska dosen inte administreras igen, för att minska risken för överdosering.

Viktminskning

Viktminskning är vanligt hos patienter som behandlas med natriumoxibat (se avsnitt 4.8). För pediatrika patienter är det viktigt att deras vikt kontrolleras med jämna mellanrum, särskilt under dositering, för att säkerställa att korrekt dos av natriumoxibat administreras (se avsnitt 4.2).

Neuropsykiatriska händelser

För barn och ungdomar ska extra försiktighet iaktas för att bedöma eventuella självmords- eller depressionstillstånd innan behandling med natriumoxibat påbörjas (se avsnitt 4.8), och för att övervaka eventuella behandlingsframkallande händelser.

Alkohol och CNS-depressiva medel

Med tanke på risken för alkoholintag bland ungdomar, noteras att alkohol kan ytterligare öka CNS- och andningsdepressiva effekter av natriumoxibat hos barn och ungdomar som tar natriumoxibat (se avsnitt 4.5).

Natriumintag

Detta läkemedel innehåller 182,24 mg natrium per dos om 1 g natriumoxibat, motsvarande 9,11 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Den maximala dagliga dosen av denna produkt motsvarar 82 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Xyrem anses ha ett högt natriuminnehåll. Detta bör beaktas särskilt hos patienter som ordinerats saltfattig (natriumfattig) kost.

Ett minskat natriumintag bör noggrant övervägas vid behandling av patienter med hjärtsvikt, hypertension eller nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.9).

Äldre

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

Patienter med epilepsi

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

Rebound-effekter och utsättningsyndrom

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

Utbildningsmaterial

Förskrivare och patienter/vårdgivare kommer att få utbildningsmaterial med viktig information om Xyrem. I materialen betonas i synnerhet att pediatrika patienters tillväxt och inlärningsförmåga ska bedömas vid behandlingsstart och att man utöver eventuella biverkningar ska rapportera alla beteendeförändringar (sociala och inlärningsrelaterade) till barnets sjukvårdspersonal.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Sömninducerande medel

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

Tramadol

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

Antidepressiva

Läkemedelsinteraktionsstudier hos friska vuxna visade inga farmakokinetiska interaktioner mellan natriumoxibat (enstaka dos om 2,25 g) och de antidepressiva läkemedlen protriptylinhydroklorid (enstaka dos om 10 mg) och duloxetin (60 mg vid steady state). Ingen ytterligare effekt på sömnhet visades vid jämförelse av enstaka doser med enbart natriumoxibat (2,25 g) och med natriumoxibat (2,25 g) i kombination med duloxetin (60 mg vid steady state). Antidepressiva medel har använts vid behandling av kataplexi. En eventuell additiv effekt av antidepressiva medel och natriumoxibat kan inte uteslutas. Biverkningsfrekvensen har ökat när natriumoxibat administreras samtidigt med tricykliska antidepressiva.

Modafinil

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

Omeprazol

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

Ibuprofen

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

Diklofenak

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

Läkemedel som hämmar GHB dehydrogenas

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

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

Topiramamat

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Data från ett begränsat antal gravida kvinnor som exponerats under första trimestern indikerar en eventuell riskökning för spontanabort. Andra relevanta epidemiologiska data finns ännu inte tillgängliga. Begränsade data från gravida kvinnor under den andra och tredje trimestern indikerar ingen missbildningspotential eller foster-/neonatal toxicitet av natriumoxibat.

Natriumoxibat rekommenderas ej under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Natriumoxibat har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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

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

För pediatrika patienter bör läkare och föräldrar eller vårdgivare observera att om den dagliga dosen i förhållande till kroppsvikt överstiger 0,1 g/kg/dag, kan väntetiden vara längre än 6 timmar, beroende på individuell känslighet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kliniska studier

Säkerhetsprofilen var kvalitativt densamma i studier med vuxna och pediatrika.

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

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

Erfarenhet efter godkännande för försäljning

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-klassificering av organsystem.

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

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Vanliga: nasofaryngit, sinuit

Immunsystemet

Mindre vanliga: överkänslighet

Metabolism och nutrition

Vanliga: anorexi, minskad aptit

Ingen känd frekvens: dehydrering, ökad aptit

Psykiska störningar

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

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

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

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: yrsel, huvudvärk

Vanliga: sömnförlamning, somnolens, tremor, balansrubbnings, koncentrationssvårigheter, hypestesi, parestesi, dåsigheit, dysgeusi

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

Ingen känd frekvens: krampanfall, medvetlöshet, dyskinesi

Ögon

Vanliga: dimsyn

Öron och balansorgan

Vanliga: vertigo

Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat

Vanliga: hjärtklappning

Blodkärl

Vanliga: hypertoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: dyspné, snarkningar, nästäppa

Ingen känd frekvens: andningsdepression, sömnapné, kvävande känsla

Magtarmkanalen

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

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

Mindre vanliga: fekal-inkontinens

Ingen känd frekvens: muntorrhet

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hyperhidros, utslag

Ingen känd frekvens: urtikaria, angioödem, seborré

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: artralgi, muskelspasmer, ryggvärk

Njurar och urinvägar

Vanliga: nattlig enures, urininkontinens

Ingen känd frekvens: pollakisuri/urinrängningar, nokturi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, trötthet, berusningskänsla, perifert ödem

Undersökningar

Vanliga: förhöjt blodtryck, viktnedgång

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: fallolycka

Beskrivning av vissa biverkningar

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

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

I den pediatrika populationen fastställdes effekten och säkerheten av natriumoxibat för behandling av narkolepsi med kataplexisymtom i en fas 2/3 dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med randomiserad utsättning.

I en studie på barn och ungdomar var de oftast rapporterade relaterade behandlingsframkallande biverkningarna enures (18,3 %), illamående (12,5 %), kräkningar (8,7 %) och viktminskning (8,7 %), minskad aptit (6,7 %), huvudvärk (5,8 %), yrsel (5,8 %). Självmordstankar (1 %) och akut psykos (1 %) har också rapporterats som biverkningar (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5).

Övervakning efter godkännandet för försäljning har visat att natriumoxibatbehandling hos vissa barn mellan 7 och < 18 år avbröts på grund av onormalt beteende, aggression och humörsvängningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

Symtom

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

Behandling

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Vuxna

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

Tabell 2. Sammanfattning av kliniska studier med natriumoxibat för behandling av narkolepsi

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

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

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

Tabell 3 Sammanfattning av ESS i studie 1

Epworth Sleepiness Scale (ESS; intervall 0-24)				
Dosgrupp [g/d (n)]	Utgångsläge (baseline)	Slutpunkt	Median av ändring från utgångsläget	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
Placebo (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	< 0,001

Tabell 4 Sammanfattning av CGI-c i studie 1

Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)		
Dosgrupp [g/d (n)]	Patienter som svarat på behandling* N (%)	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
Placebo (60)	13 (21,7)	-
4,5 (68)	32 (47,1)	0,002
6 (63)	30 (47,6)	< 0,001
9 (55)	30 (54,4)	< 0,001

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

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

Tabell 5 Sammanfattning av MWT i studie 2

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

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

Tabell 6 Sammanfattning av resultaten i studie 3

Dosering	Antal patienter	Kataplexiattacker		
Studie 3		Utgångsläge (baseline)	Median av ändring från utgångsläget (baseline)	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
		Median av attacker/vecka		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/dag	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/dag	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/dag	33	23,5	-16	0,0008

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

Tabell 7 Sammanfattning av resultaten i studie 4

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

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

Pediatrik population

Effekten av natriumoxibat hos pediatrika patienter med narkolepsi med kataplexi, fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med randomiserad utsättning.

Denna studie påvisade den kliniska effekten av natriumoxibat vid behandling av kataplexi och överdriven sömnhet under dagtid (EDS) vid narkolepsi hos pediatrika patienter.

63 patienter randomiserades i effektpopulationen, där det primära effektmättet i denna studie var förändringen i antalet kataplexianfall per vecka mellan de senaste 2 veckorna av den stabila dosperioden och den dubbelblinda perioden.

Under den dubbelblinda perioden var medianändringen (Q1, Q3) från utgångsläget (dvs. de 2 sista veckorna av den stabila dosperioden) i antalet kataplexianfall per vecka 12,71 (3,44, 19,77), för patienter som randomiserats till placebo och 0,27 (-1,00, 2,50) för patienter som randomiserats till natriumoxibat.

Tabell 8 Sammanfattning av resultat från studier 13-005 hos barn/ungdomar

Behandlingsgrupp	Antal patienter	Antal kataplexianfall per vecka (median)		
		Utgångsläget (dvs. sista 2 veckorna av period med stabil dos)	Dubbelblind period	Ändring från utgångsläget
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Natriumoxibat	31	3,50	3,77	0,27
p-värde				<0,0001

När undergruppsanalyser enligt åldersgrupp (7–11 år och 12–17 år) utfördes för det primära effektmåttet, observerades liknande resultat. Under den dubbelblinda behandlingsperioden, bland patienter i åldrarna 7 till 11 år, var medianförändringen (Q1, Q3) från baslinjen i det veckovisa antalet kataplexianfall 18,32 (7,58, 35,75) för patienter som randomiserats till placebo och 0,13 (-1,15, 2,05) för patienter som randomiserats till natriumoxibat ($p < 0,0001$). Under den dubbelblinda behandlingsperioden, bland patienter i åldrarna 12 till 17 år, var medianförändringen (Q1, Q3) från baslinjen i det veckovisa antalet kataplexianfall 9,39 (1,08, 16,12) för patienter som randomiserats till placebo och 0,58 (-0,88, 2,58) för patienter som randomiserats till natriumoxibat ($p = 0,0044$).

Under den dubbelblinda behandlingsperioden var medianförändringen (Q1, Q3) av det sekundära effektmåttet (förändring av ESS-poäng) från utgångsläget (som inträffade vid besök 3 – slutet av den stabila dosperioden) i poäng på sömnhetssskalan Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent (ESS-CHAD), 3,0 (1,0, 5,0) för patienter som randomiserats till placebo och 0,0 (-1,0, 2,0) för patienter som randomiserats till natriumoxibat. Jämförelsen av poängförändringen från utgångsläget mellan behandlingarna var statistiskt signifikant ($p = 0,0004$) när den analyseras med ANCOVA-modellen, med behandling som en faktor och rankbaslinjevärde som en kovariat. Patienter som randomiserats till placebo hade i genomsnitt högre poäng på ESS (CHAD) vid utgångsläget jämfört med patienterna som stod på natriumoxibat.

Tabell 9 Sammanfattning av poäng på ESS (CHAD) under den dubbelblinda behandlingsperioden (effektpopulation)

Behandlingsgrupp	Antal patienter	Förändring av poäng på ESS (CHAD) (median)		
		Utgångsläget (Besök 3 – Slut på perioden med stabil dos)	Slut på den dubbelblinda behandlingsperioden (Besök 4)	Ändring från utgångsläget
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Natriumoxibat	31	8,0	9,0	0,0
p-värde				0,0004

Förkortningar: ESS (CHAD) = Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent (Epworths sömnhetssskala för barn och ungdomar)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Pediatrik population

De huvudsakliga farmakokinetiska egenskaperna för natriumoxibat hos pediatrika patienter är desamma som de som rapporterats i farmakokinetiska studier av natriumoxibat hos vuxna

Pediatrika och vuxna patienter som får samma mg/kg-dos har liknande plasmakoncentration-tidprofiler. (se avsnitt 4.2)

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Ras

Raseffekter på natriumoxibats metabolism har inte utvärderats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Behandlingsrelaterade kliniska symtom var i huvudsak sederig, minskad konsumtion av föda och sekundära förändringar i kroppsvikt, kroppsviktsökning och organvikt. Exponeringen i råttor och hund vid NOEL var lägre (~50%) än hos människa. Natriumoxibat var inte mutagen eller klastogen i *in vitro*- och *in vivo*-försök.

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

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

I en 10 veckors toxicitetsstudie med upprepade doser, som utfördes på unga råttor som behandlades från postnatal dag 21 till 90, orsakade natriumoxibat biverkningar inklusive dödsfall under den första behandlingsveckan, när djuren var 21 till 27 dagar gamla, vilket motsvarar en ungefärlig ålder på 3–4 år hos barn. Akut toxicitet sågs vid exponeringar mindre än de som förväntas hos pediatrika patienter, och mortalitet föregicks av natriumoxibatrelaterade kliniska tecken (bradypné, djup andning, minskad aktivitet, okoordinerad gång, nedsatt rätningsreflex), i linje med dess förväntade farmakologi. Anledningen till denna relativt starkare toxicitet under den första behandlingsveckan är inte helt klar. Den kan hänga samman med att unga djur verkar uppvisa högre systemisk exponering än äldre unga råttor. Det kan också bero på högre känslighet för natriumoxibat hos ungarna jämfört med äldre unga och vuxna råttor och/eller på ett toleransutvecklingsfenomen. Minskad kroppsvikt och minskat foderintag på samma sätt som hos vuxna observerades också, dessutom observerades andningssymtom (djup och långsam andning). Natriumoxibat orsakade inga negativa effekter på tillväxt och utveckling fram till exponeringsnivåer 2- till 4-faldigt högre än den exponering som förväntas vid den högsta rekommenderade dosen hos pediatrika patienter (200 mg/kg/dag hos

pediatriska patienter som väger mindre än 45 kg eller 9 g/dag för pediatriska patienter med en kroppsvikt ≥ 45 kg).

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

5 år

Öppnad förpackning: 90 dagar

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning

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

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/312/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 13 oktober 2005

Datum för senaste förnyelse: 08 september 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

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

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

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

- Checklista för sjukvårdspersonal (dvs. formulär för behandlingsstart och uppföljningsbesök): för att påminna läkare om att kontrollera följande:

- a. kontraindikationer, varningar och försiktighet i produktresumén och särskilt lyfta fram att Xyrem kan orsaka CNS-depression och andningsdepression, att alkohol kan resultera i en potentiering av CNS-depression och att Xyrem har en missbrukspotential.
 - b. För pediatrika patienter: längd, vikt, inlärning, socialt och psykiatriskt beteende.
- Vanliga frågor för patienter (som ska ges till patienten): för att förse patienter med svar på några vanliga frågor som de kan ha om att ta Xyrem.
 - Patientinstruktioner för administrering av natriumoxibat (som ska ges till patienten): för att förse patienter med information om användning av Xyrem.
 - Xyrem-guide för pediatrika patienter och deras vårdgivare för att ge information om säker användning och hantering av natriumoxibat.
 - Patientkort (som ska ges till patienten): för att påminna patienter, vårdgivare och läkare om den viktiga säkerhetsinformationen som är relaterad till användningen av Xyrem.

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Kartong och flaska

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xyrem 500 mg/ml oral lösning
Natriumoxibat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml lösning innehåller 500 mg natriumoxibat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Högt natriuminnehåll – se bipacksedeln för mer information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En flaska med 180 ml oral lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Öppnad förpackning av detta läkemedel ska användas inom 90 dagar. Efter utspädning i doseringsbägare ska beredningen användas inom 24 timmar.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/312/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xyrem 500 mg/ml (avser endast kartongen)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Xyrem 500 mg/ml oral lösning natriumoxibat

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Xyrem är och vad det används för

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

Xyrem används för att behandla narkolepsi med kataplexi hos vuxna, ungdomar och barn från 7 år.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Xyrem

Ta inte Xyrem

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xyrem:

- om du har andnings- eller lungproblem (och särskilt om du är överviktig), eftersom Xyrem kan orsaka svårigheter att andas,
- om du har eller tidigare haft en depressionssjukdom, självmordstankar, ångest, psykos (en psykisk störning som kan innebära hallucinationer, osammanhängande tal eller oorganiserat och upprört beteende) eller bipolär sjukdom,
- om du har hjärtsvikt, hypertoni (høgt blodtryck), lever- eller njurproblem, eftersom din dos kan behöva justeras,
- om du tidigare har missbrukat droger,

- om du har epilepsi eftersom användning av Xyrem inte rekommenderas vid detta sjukdomstillstånd,
- om du har porfyri (en ovanlig metabolisk sjukdom).

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

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

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

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

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

Barn och ungdomar

Xyrem kan tas av ungdomar och barn från 7 års ålder och som väger över 15 kg.

Xyrem ska inte tas av barn under 7 år eller barn som väger under 15 kg.

Om du är barn eller ungdom kommer din läkare att övervaka din kroppsvikt regelbundet.

Medan läkaren justerar dosen, vilket kan ta flera veckor, ska föräldern/vårdgivaren noggrant kontrollera barnets andning under de första 2 timmarna efter intag av natriumoxibat, för att bedöma om det förekommer avvikelser i andningen, till exempel andningsstillestånd under korta perioder medan barnet sover, högljudd andning och blåaktig färg på läpparna och i ansiktet. Om avvikelser i andningen observeras, ska vård uppsökas och läkaren informeras så snart som möjligt. Om en avvikelse observeras efter den första dosen ska den andra dosen inte ges. Om ingen avvikelse observeras kan den andra dosen ges. Den andra dosen ska inte ges tidigare än 2,5 timmar eller senare än 4 timmar efter den första dosen.

Om du är eller har varit upprörd, särskilt om du är väldigt nedstämd eller har förlorat intresset för livet, är det viktigt att du talar om detta för läkaren eller vårdgivaren.

Andra läkemedel och Xyrem

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

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

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

- läkemedel som ökar aktiviteten i det centrala nervsystemet
- läkemedel mot depression
- läkemedel som kan omvandlas på ett liknande sätt i kroppen (t ex valproat, fenytoin eller etosuximid som används för behandling av krampanfall)
- topiramid (som används för behandling av epilepsi)

Om du tar valproat så kommer din dagliga dos Xyrem att behöva justeras (se avsnitt 3) eftersom detta kan leda till interaktioner med valproat.

Xyrem med alkohol

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

Graviditet och amning

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

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Gällande pediatrika patienter informeras läkare, föräldrar och vårdgivare om att väntetiden för att utföra aktiviteter som kräver mental vakenhet eller motorisk koordination som kan innebära fysisk risk, eventuellt måste vara längre än 6 timmar, beroende på individuell känslighet.

Xyrem innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 182,24 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per gram. Detta motsvarar 9,11 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Rådgör med läkare eller apotekspersonal om ditt behov av natriumoxibat (Xyrem) är 2 g eller mer dagligen under en längre period, särskilt om du har ordinerats saltfattig (natriumfattig) kost.

3. Hur du tar Xyrem

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

Det är viktigt att du enbart använder sprutan som medföljer i förpackningen när du förbereder doser av Xyrem. Xyrem-sprutan har två olika mätskalor, en skala är eventuellt mer till hjälp för dig än den andra, beroende på vilken dos din läkare har ordinerat. Genom att titta på varje skala kommer du att se vilken som har en exakt markering för din dos.

Vuxna som tar enbart Xyrem

- För vuxna är rekommenderad startdos 4,5 g varje dag, vilket ges som två separata doser på 2,25 g vardera.
- Din läkare kan komma att stegvis öka dosen upp till maximalt 9 g varje dag, vilket ges som två separata doser på 4,5 g vardera.
- Ta Xyrem genom munnen två gånger varje natt:
 - Ta den första dosen när du går till sängs och den andra dosen 2,5 till 4 timmar senare. Du kan behöva ställa en väckarklocka för att du ska kunna vakna och ta den andra dosen.
 - Mat minskar mängden Xyrem som tas upp av kroppen. Det är därför bäst om du tar Xyrem vid bestämda tider 2 till 3 timmar efter en måltid.

- Förbered båda doserna innan du går till sängs.
- Ta doserna inom 24 timmar efter beredning.

Ungdomar och barn som är 7 år och äldre och väger 15 kg eller mer som tar enbart Xyrem

För barn som är 7 år och äldre och som väger 15 kg eller mer, kommer en läkare att bestämma den rätta dosen baserat på kroppsvikten.

Din läkare kommer att bestämma den rätta dosen för dig. Överskrid inte den dos som ordinerats åt dig.

Vuxna – Xyrem tillsammans med valproat

Din läkare kommer att anpassa dosen Xyrem om du tar valproat tillsammans med Xyrem.

- För vuxna är rekommenderad startdos av Xyrem vid samtidig behandling med valproat 3,6 g varje dag, vilket ges som två separata doser på 1,8 g.
- Ta den första dosen vid sänggående och den andra dosen 2,5 till 4 timmar senare.

Ungdomar och barn som är 7 år och äldre och väger 15 kg eller mer som tar Xyrem med valproat

Om du tar valproat tillsammans med Xyrem, kommer din läkare att anpassa dosen av Xyrem.

Njur- eller leverproblem

- Om du har problem med njurarna bör du överväga att minska ditt saltintag.
- Om du har problem med levern ska startdosen halveras. Din läkare kommer gradvis att öka din dos.

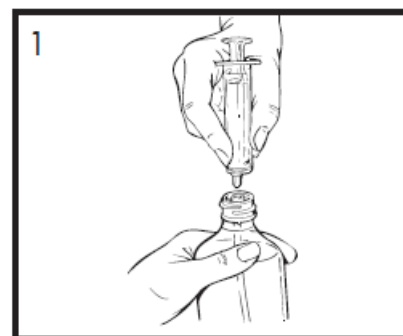
Anvisningar för spädning av Xyrem

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

Till din hjälp innehåller Xyrem-kartongen 1 flaska läkemedel, en mätspruta (med två olika slags mätskalor) och två doseringskoppar med barnskyddande lock.

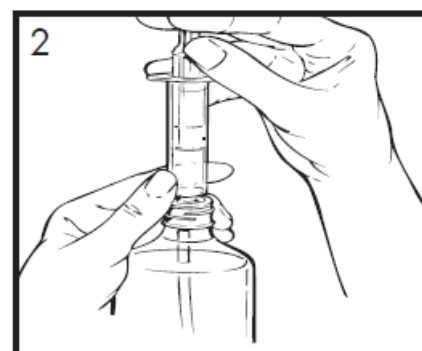
Steg 1

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



Steg 2

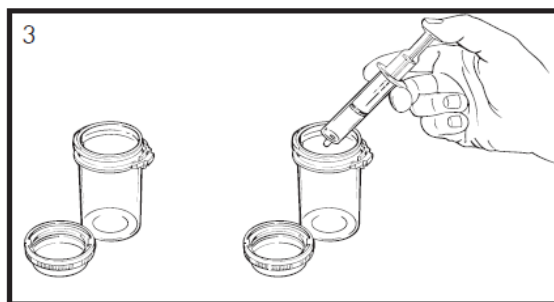
- För därefter in mätsprutans spets i flaskans mittöppning och tryck stadigt nedåt.
- Medan du håller flaskan och sprutan med ena handen drar du upp den



ordinerade dosen med den andra handen genom att dra i kolven.
OBS: Läkemedel kommer inte att flöda in i sprutan om inte flaskan hålls i upprätt läge

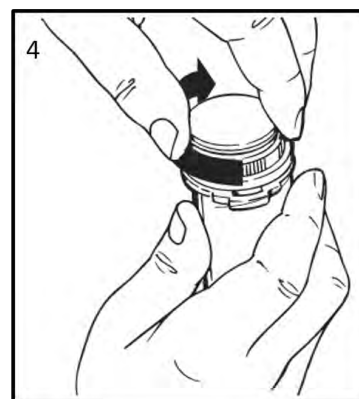
Steg 3

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



Steg 4

- Sätt på de medföljande locken på doseringskopparna och vrid varje lock medurs (mot höger) tills det klickar och låser sig i barnskyddande läge (observera: eftersom doseringskoppens lock kan vridas både med- och moturs är det först när klickljudet hörs som det är säkerställt att locket är låst i det barnskyddande läget).
- Skölj ur sprutan med vatten.
- Strax innan läggdags:
 - Vuxna patienter ska placera den andra dosen nära sängen.
 - Föräldern eller vårdgivaren till ungdomar och barn i åldern 7 år och äldre ska inte lämna den andra dosen nära barnets säng eller inom räckhåll för barnet.
 - Du kan behöva ställa en väckarklocka så att du vaknar för att ta den andra dosen tidigast 2,5 timmar och senast 4 timmar efter din första dos.



Gör sedan följande:

- Ta av locket från den första doseringskoppen genom att trycka ned den barnskyddande låsfliken och vrida locket moturs (mot vänster).
- Drick hela den första dosen medan du sitter i sängen, sätt tillbaka locket på koppen, och lägg dig sedan genast ned. För barn som sover längre än 8 timmar, men mindre än 12 timmar, kan den första dosen ges efter att barnet har sovit i 1 till 2 timmar
- När du vaknar eller väcker barnet 2,5 till 4 timmar senare tar du av locket från den andra doseringskoppen. Drick hela den andra dosen medan du sitter i sängen och direkt innan du lägger dig ned för att fortsätta sova. Sätt tillbaka locket på den andra koppen.

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

Om du har tagit för stor mängd av Xyrem

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

Om du har glömt att ta Xyrem

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

Om du är osäker på du tog Xyrem

Om du är osäker på om du tog en dos, ska du inte ta dosen igen, för att minska risken för överdosering.

Om du slutar att ta Xyrem

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

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Dessa är vanligen lindriga till måttliga.

Vuxna – de vanligaste biverkningarna som observerats i kliniska studier (förekommer hos 10 % till 20 % av patienterna):

- yrsel
- illamående
- huvudvärk.

Om du upplever någon av dessa biverkningar **ska du omedelbart tala om detta för din läkare.**

Barn och ungdomar – vanligaste biverkningarna som observerats i en klinisk studie:

- sömnlöshet (18,3 %)
- illamående (12,5 %)
- kräkningar (8,7 %)
- viktnedgång (8,7 %)
- minskad aptit (6,7 %)
- huvudvärk (5,8 %)
- yrsel (5,8 %)
- självmordstankar (1 %)
- känsla av att må mentalt dåligt (förlust av kontakt med verkligheten) (1 %)

Om du upplever någon av dessa biverkningar **ska du omedelbart tala om detta för din läkare**

Biverkningarna hos vuxna och barn är desamma. Om du upplever någon av biverkningarna som anges nedan ska du omedelbart tala om detta för din läkare:

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

- illamående
- yrsel
- huvudvärk

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

- sömnproblem inklusive sömnlöshet, onormala drömmar, sömnförlamning, sömnighet, mardrömmar, sömngång, söngvätning, överdriven sömnighet under dagtid, problem att somna mitt i natten
- känsla av berusning, skakningar, förvirring/desorientering, dimsyn, balansrubning, fall, känsla av att allt snurrar (vertigo)
- kännbara hjärtslag, förhöjt blodtryck, andfåddhet
- kräkningar, magont, diarré
- anorexi, minskad aptit, viktninskning
- svaghet, trötthet, sederig
- svettning
- depression
- muskelkramper, svullnad
- ledsmärta, ryggsmärta
- uppmärksamhetsstörning, störd känslighet särskilt för beröring, onormal beröringskänsla, onormal smak
- ångest, nervositet
- urinläckage (urininkontinens)
- snarkningar, täppt näsa
- hudutslag
- bihåleinflammation, inflammation i näsan och halsen

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

- psykos (psykisk störning som kan innebära hallucinationer, osammanhängande tal eller oorganiserat och upprört beteende)
- känsla av att vara förföljd (paranoia), onormalt tänkande, hallucinationer, upprördhet, självmordsförsök
- problem att somna, rastlösa ben (en form av domnande och stickande känsla i benen)
- glömska
- myoklonus (ofrivilliga muskelsammandragningar)
- ofrivillig tarmtömning
- överkänslighet

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

- kramper
- minskat andningsdjup eller -frekvens, kort andningsuppehåll under sömnen
- nässelutslag
- självmordstankar, vanföreställningar, tankar på att begå våldsamma handlingar (inklusive att skada andra)
- irritabilitet, aggressivitet
- upprymdhet (eufori)
- panikattack
- mani/bipolär sjukdom
- muntorrhet, uttorkning
- svullnad av ansiktet (angioödem)
- bruxism (tandgnissling och ihopbitning av käken)
- pollakiuri/urinrängningar (ökat behov av att urinera)
- tinnitus (oljud i öronen, t.ex. ringningar eller surrande)
- sömnrelaterad ätstörning
- ökad aptit
- medvetlöshet
- dyskinesi (t.ex. onormala, okontrollerade rörelser av armar och ben)
- mjäll

- ökad sexlust
- nocturi (ökad urinering på natten)
- kvävande känsla

Om du upplever någon av de biverkningar som anges ovan **ska du omedelbart tala om detta för din läkare.**

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Xyrem ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

När du har öppnat en flaska Xyrem ska allt innehåll som du inte använt inom 90 dagar efter öppnandet kasseras.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

Xyrem är en klar till lätt halvgenomskinlig lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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