

SPANISH VERSION

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar XYWAV de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de XYWAV.

XYWAV® (oxibatos de calcio, magnesio, potasio y sodio) solución oral, CIII

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2002

ADVERTENCIA: DEPRESIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) y ABUSO Y USO INDEBIDO.

Consulte la información de prescripción completa para conocer el recuadro de advertencia completo.

Depresión del sistema nervioso central

• XYWAV es un depresor del SNC, y puede producirse depresión respiratoria con el uso de XYWAV (5.1, 5.4)

Abuso y uso indebido

• La fracción activa de XYWAV es oxibato o gamma-hidroxibutirato (GHB). El abuso o uso indebido de GHB ilícito se asocia con reacciones adversas en el SNC, incluidas convulsiones, depresión respiratoria, disminución de la conciencia, coma y muerte (5.2, 9.2)

XYWAV solo está disponible a través de un programa restringido llamado Programa de REMS de XYWAV y XYREM (5.3)

INDICACIONES Y USO

XYWAV es un depresor del sistema nervioso central indicado para el tratamiento de:

- Cataplejía o somnolencia diurna excesiva (excessive daytime sleepiness, EDS) en pacientes de 7 años o más con narcolepsia (1.1).
- Hipersomnia idiopática (HI) en adultos (1.2).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Consulte la Información de prescripción completa para obtener instrucciones completas sobre la administración de la dosis (2.1-2.7).

Dosis para pacientes adultos con narcolepsia

- Iniciar la dosis con 4.5 g por noche por vía oral, dividida en dos dosis (2.1).
- Ajustar la dosis para lograr un efecto en aumentos de hasta 1.5 g por noche por semana (2.1).
- Rango de dosis recomendado: de 6 g a 9 g por noche por vía oral, divididos en dos dosis (2.1).
- Las dosis se pueden dividir en partes iguales o desiguales, y la primera dosis se debe tomar a la hora de acostarse y la segunda dosis se debe tomar de 2.5 a 4 horas después (2.1).

Dosis para Pacientes Pediátricos con Narcolepsia (7 años o más)

- La dosis inicial recomendada, el régimen de ajuste de la dosis y la dosis máxima total nocturna se basan en el peso corporal (2.2).

Dosis para Pacientes Adultos con hipersomnia idiopática

- XYWAV puede administrarse una o dos veces por noche en adultos (2.3).
- Dos veces por noche: iniciar la dosis con 4.5 g o menos por noche, por vía oral, dividida en dos dosis. Ajustar la dosis para lograr un efecto en aumentos de hasta 1.5 g por noche por semana, hasta 9 g de dosis total por noche (2.3).
- Una vez por noche: iniciar la dosis con 3 g o menos por noche, por vía oral, como una dosis. Ajustar la dosis para lograr un efecto en aumentos de hasta 1.5 g por noche por semana, hasta 6 g de dosis total por noche (2.3).

Información de administración importante

- Administrar XYWAV al menos 2 horas después de comer (2.4).
- Preparar XYWAV antes de acostarse; diluir con aproximadamente ¼ de taza de agua en los envases proporcionados por la farmacia (2.4).
- Tomar XYWAV mientras esté en la cama y permanezca acostado después de la administración de la dosis (2.4).

Para pacientes que hacen la transición de Xyrem a XYWAV: Iniciar con la misma dosis y régimen que Xyrem (gramo por gramo). Ajustar la dosis según sea necesario en función de la eficacia y la tolerabilidad (2.5).

Pacientes con insuficiencia hepática

La dosis inicial recomendada es la mitad de la dosis original por noche administrada por vía oral, dividida en dos dosis (2.6).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Solución oral: 0.5 g/ml de sales totales (equivalente a 0.413 g/ml de oxibato) (3)

CONTRAINDICACIONES

- En combinación con hipnóticos sedantes o alcohol (4)
- Deficiencia de succínico semialdehído deshidrogenasa (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Depresión del SNC: se debe tener Precaución al considerar el uso concomitante de XYWAV con otros depresores del SNC (5.1).
- Advertir a los pacientes sobre las actividades peligrosas que requieran un estado de alerta mental completo o coordinación motora en el plazo de las primeras 6 horas de la administración de la dosis o después de iniciar el tratamiento por primera vez hasta que se asegure que XYWAV no los afecta de manera adversa (5.1).
- Depresión y tendencias suicidas: monitorear a los pacientes para detectar depresión y tendencias suicidas emergentes o con aumento de estas (5.5).
- Confusión/ansiedad: monitorear la alteración de la función motora/cognitiva (5.6).
- Parasomnias: evaluar los episodios de sonambulismo (5.7).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en adultos con narcolepsia o HI ($\geq 5\%$) fueron náuseas, dolor de cabeza, mareos, ansiedad, insomnio, disminución del apetito, hiperhidrosis, vómitos, diarrea, boca seca, parasomnia, somnolencia, fatiga y temblores (6.1).

En un estudio pediátrico con oxibato de sodio (la misma fracción activa que XYWAV), las reacciones adversas más frecuentes (5 %) fueron náuseas, enuresis, vómitos, dolor de cabeza, pérdida de peso, disminución del apetito, mareos y sonambulismo (6.1).

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Jazz Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-520-5568, o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/Medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Uso concomitante con divalproex sodium: se recomienda una reducción inicial en la dosis de XYWAV de al menos el 20 % (2.7, 7.2).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: según los datos de animales, puede causar daño fetal (8.1).
- Pacientes geriátricos: se debe monitorear la función motora o cognitiva para detectar deterioro cuando se toma XYWAV (8.5).

Consulte la Sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento
Revisado: 7/2025

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:
CONTENIDO***

**ADVERTENCIA: DEPRESIÓN DEL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL (SNC) y ABUSO Y USO
INDEBIDO**

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Narcolepsia
- 1.2 Hipersomnia Idiopática

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información de Administración De La Dosis en Pacientes Adultos Con Narcolepsia
- 2.2 Información de Administración De La Dosis en Pacientes Pediátricos Con Narcolepsia
- 2.3 Información de administración De La Dosis en Pacientes Adultos Con Hipersomnia idiopática (HI)
- 2.4 Instrucciones Importantes de Administración Para Todos Los Pacientes
- 2.5 Pacientes Que Hacen La Transición de Xyrem a XYWAV
- 2.6 Modificación de la Dosis en Pacientes Con Insuficiencia Hepática
- 2.7 Ajuste de la Dosis Con la Coadministración de Divalproex Sodium

**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y
CONCENTRACIONES**

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Depresión del Sistema Nervioso Central
- 5.2 Abuso y Uso Indebido
- 5.3 Programa de REMS de XYWAV y XYREM
- 5.4 Depresión Respiratoria y Trastornos Respiratorios Durante El Sueño
- 5.5 Depresión y Tendencias Suicidas
- 5.6 Otras Reacciones Adversas Psiquiátricas o Conductuales
- 5.7 Parasomnias

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos
- 6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Alcohol, Hipnóticos Sedantes y Depresores del SNC
- 7.2 Divalproex Sodium

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico
- 8.6 Insuficiencia Hepática

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

- 9.1 Sustancia Controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

- 10.1 Experiencia en Seres Humanos
- 10.2 Signos y Síntomas
- 10.3 Tratamiento Recomendado de la Sobredosis
- 10.4 Centro de Toxicología

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Cataplejía y Somnolencia Diurna Excesiva (EDS) en la Narcolepsia en Adultos
- 14.2 Cataplejía y Somnolencia Diurna Excesiva en la Narcolepsia Pediátrica
- 14.3 Hipersomnia Idiopática (HI) en Adultos

**16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y
MANIPULACIÓN**

- 16.1 Cómo se Suministra
- 16.2 Almacenamiento
- 16.3 Manipulación y Eliminación

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA
PACIENTES**

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: DEPRESIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL y ABUSO Y USO INDEBIDO.

- **Depresión del sistema nervioso central**

XYWAV es un depresor del SNC. Puede haber depresión y obnubilación respiratoria clínicamente significativa en pacientes tratados con XYWAV en las dosis recomendadas [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.4)*]. Muchos pacientes que recibieron XYWAV durante ensayos clínicos sobre narcolepsia e hipersomnía idiopática estaban recibiendo estimulantes del sistema nervioso central [*consulte Estudios clínicos (14.1, 14.2, 14.3)*].

- **Abuso y uso indebido**

La fracción activa de XYWAV es oxibato o gamma-hidroxibutirato (GHB). El abuso o uso indebido de GHB ilícito, ya sea solo o en combinación con otros depresores del SNC, se asocia con reacciones adversas del SNC, incluidas convulsiones, depresión respiratoria, disminución del nivel de conciencia, coma y muerte [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Debido a los riesgos de depresión del SNC y abuso y uso indebido, XYWAV está disponible solo a través de un programa restringido en virtud de una Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) llamado Programa de REMS de XYWAV y XYREM [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Narcolepsia

XYWAV está indicado para el tratamiento de la cataplejía o la somnolencia diurna excesiva (EDS) en pacientes de 7 años o más con narcolepsia.

1.2 Hipersomnía Idiopática

XYWAV está indicado para el tratamiento de la hipersomnía idiopática (HI) en adultos.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de Administración De La Dosis en Pacientes Adultos Con Narcolepsia

La dosis inicial recomendada es de 4.5 gramos (g) por noche administrada por vía oral, dividida en dos dosis: 2.25 g a la hora de acostarse y 2.25 g tomados 2.5 a 4 horas después (consulte la Tabla 1). Aumentar la dosis hasta 1.5 g por noche por semana (p. ej., 0.75 g a la hora de acostarse y 0.75 g tomados 2.5 a 4 horas después), en el rango de dosis recomendado de 6 g a 9 g por noche. La dosis se puede ajustar gradualmente en función de la eficacia y la tolerabilidad. Algunos pacientes pueden lograr mejores respuestas con dosis desiguales a la hora de acostarse y 2.5 a 4 horas después. No se han estudiado dosis superiores a 9 g por noche y, normalmente, no deben administrarse.

Tabla 1: Régimen de administración de dosis recomendado para adultos con XYWAV (g = gramos)

Si la Dosis Total Nocturna De Un Paciente Es:	Tomar a la Hora De Acostarse:	Tomar entre 2.5 y 4 Horas Más Tarde:
4.5 g por noche	2.25 g	2.25 g
6 g por noche	3 g	3 g
7.5 g por noche	3.75 g	3.75 g
9 g por noche	4.5 g	4.5 g

Nota: Algunos pacientes pueden lograr mejores respuestas con dosis nocturnas desiguales a la hora de acostarse y 2.5 a 4 horas después.

2.2 Información de Administración De La Dosis en Pacientes Pediátricos Con Narcolepsia

Para pacientes pediátricos de 7 años o más, XYWAV se administra por vía oral dos veces por noche. La dosis pediátrica inicial recomendada, el régimen de ajuste de la dosis y la dosis máxima total nocturna se basan en el peso del paciente, como se especifica en la Tabla 2. La dosis se puede ajustar gradualmente en función de la eficacia y la tolerabilidad. No se han estudiado dosis superiores a 9 g por noche y, normalmente, no deben administrarse.

Tabla 2: Dosis Recomendada De XYWAV Para Pacientes Mayores De 7 Años*

Peso Del Paciente	Dosis Inicial		Aumento Máximo De La Dosis Semanal		Dosis Máxima Recomendada	
	Tomar a la Hora De Acostarse:	Tomar entre 2.5 y 4 Horas Más Tarde:	Tomar a la Hora De Acostarse:	Tomar entre 2.5 y 4 Horas Más Tarde:	Tomar a la Hora De Acostarse:	Tomar entre 2.5 y 4 horas Más Tarde:
<20 kg**	No hay información suficiente para proporcionar recomendaciones de administración de dosis específicas para pacientes que pesan menos de 20 kg.					
De 20 kg a <30 kg	≤1 g	≤1 g	0.5 g	0.5 g	3 g	3 g
De 30 kg a <45 kg	≤1.5 g	≤1.5 g	0.5 g	0.5 g	3.75 g	3.75 g
>45 kg	≤2.25 g	≤2.25 g	0.75 g	0.75 g	4.5 g	4.5 g

*Para los pacientes que duermen más de 8 horas por noche, la primera dosis nocturna de XYWAV puede administrarse a la hora de dormir o después de un período inicial de sueño.

**Si se usa XYWAV en pacientes de 7 años o más que pesan menos de 20 kg, se debe considerar una dosis inicial más baja, aumentos de dosis semanales máximas más bajos y una dosis nocturna máxima total más baja.

Nota: Algunos pacientes pueden lograr mejores respuestas con dosis nocturnas desiguales a la hora de acostarse y 2.5 a 4 horas después.

2.3 Información de Administración de la Dosis en Pacientes Adultos Con Hipersomnia Idiopática (HI)

La dosis y el régimen de XYWAV deben personalizarse en función de la presentación clínica [*consulte Estudios clínicos (14.3)*].

XYWAV puede administrarse dos veces por noche o una vez por noche. La dosis inicial recomendada, la guía de ajuste de la dosis y las dosis máximas nocturnas aparecen en la Tabla 3:

Tabla 3: Dosis Recomendada Nocturna en Pacientes Adultos Con HI

Régimen de Administración de Dosis	Dosis Nocturna Inicial	Ajustes de Dosis	Dosis Máxima Total Nocturna
Dos veces por noche ^{*,†}	≤4.5 g por noche divididos en dos dosis (p. ej., 2.25 g cada una)	≤1.5 g por noche por semana (divididos en dos dosis)	9 g (divididos en dos dosis)
Una vez por noche	≤3 g por noche	≤1.5 g por noche por semana	6 g

*Algunos pacientes pueden lograr mejores respuestas con dosis nocturnas desiguales al acostarse y 2.5 a 4 horas después.

†La primera dosis debe tomarse a la hora de acostarse y la segunda dosis debe tomarse entre 2.5 y 4 horas después.

El aumento de la dosis total nocturna no debe superar 1.5 g/semana. Durante el ajuste de dosis, el régimen de administración de dosis puede cambiarse entre dos veces por noche y una vez por noche, según sea necesario, en función de la eficacia y la tolerabilidad [*consulte Estudios clínicos (14.3)*]. No se han estudiado dosis superiores a 9 g por noche ni administraciones de dosis únicas superiores a 6 g, por lo que no deben administrarse.

2.4 Instrucciones Importantes de Administración Para Todos Los Pacientes

Administrar XYWAV al menos 2 horas después de comer [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Preparar todas las dosis de XYWAV antes de acostarse. Antes de la ingestión, cada dosis de XYWAV debe diluirse con aproximadamente 1/4 de taza (aproximadamente 60 ml) de agua en los envases dispensadores vacíos. Las soluciones preparadas después de la dilución deben consumirse en un plazo de 24 horas.

Los pacientes deben tomar cada dosis de XYWAV mientras están en la cama y acostarse inmediatamente después de la administración, y permanecer en la cama después de la ingestión de cada dosis. XYWAV puede hacer que los pacientes se duerman de repente sin sentir primero somnolencia [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

Los pacientes se dormirán a menudo a los 5 minutos de tomar XYWAV, y usualmente se dormirán a los 15 minutos, aunque el tiempo que tarda un paciente en dormirse puede variar de una noche a otra.

Si se administra la dosis dos veces por noche, es posible que los pacientes deban programar una alarma para despertarse para la administración de la segunda dosis. Si se omite la segunda dosis, se debe omitir esa dosis y no se debe tomar XYWAV nuevamente hasta la noche siguiente. Nunca deben tomarse dos dosis de XYWAV a la vez.

2.5 Pacientes Que Hacen la Transición De Xyrem a XYWAV

En la primera noche de administración de la dosis de XYWAV, iniciar el tratamiento con la misma dosis (gramo por gramo) y el mismo régimen que Xyrem. Ajustar la dosis según sea necesario en función de la eficacia y la tolerabilidad [*consulte Dosis y administración (2.1)*].

2.6 Modificación de la Dosis en Pacientes Con Insuficiencia Hepática

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es la mitad de la dosis original por noche administrada por vía oral, dividida en dos dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)*].

2.7 Ajuste de la Dosis Con la Coadministración de Divalproex Sodium

Al iniciar el tratamiento con divalproex sodium en pacientes que toman una dosis estable de XYWAV, se recomienda una reducción de la dosis de XYWAV de al menos un 20 % con el uso concomitante inicial [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2) y Farmacología clínica (12.3)*]. Cuando se inicia XYWAV en pacientes que ya toman divalproex sodium, se recomienda una dosis inicial más baja de XYWAV.

Posteriormente, la dosis de XYWAV puede ajustarse en función de la respuesta clínica individual y la tolerabilidad.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

XYWAV es una solución oral transparente a ligeramente opalescente con una concentración total de sal de 0.5 g por ml. Cada ml contiene 0.5 g de sales totales presentes como 0.234 g de oxibato de calcio, 0.096 g de oxibato de magnesio, 0.13 g de oxibato de potasio y 0.04 g de oxibato de sodio (equivalente a 0.413 g de oxibato total).

4 CONTRAINDICACIONES

XYWAV está contraindicado para su uso en lo siguiente:

- Combinación con hipnóticos sedantes [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Combinación con alcohol [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].
- Pacientes con deficiencia de succínico semialdehído deshidrogenasa [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Depresión del Sistema Nervioso Central

XYWAV es un depresor del sistema nervioso central (SNC). Se ha producido depresión respiratoria clínicamente significativa y obnubilación en pacientes adultos que tomaban oxibato de sodio (la misma fracción activa que XYWAV) con las dosis recomendadas en ensayos clínicos y puede ocurrir en pacientes tratados con XYWAV en las dosis recomendadas. XYWAV está contraindicado en combinación con alcohol e hipnóticos sedantes. El uso concomitante de XYWAV con otros depresores del SNC, incluidos, entre otros, analgésicos opioides, benzodiazepinas, antidepresivos o antipsicóticos sedantes, fármacos antiepilépticos sedantes, anestésicos generales, relajantes musculares o depresores ilícitos del SNC, puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, síncope y muerte.

Si se requiere el uso de estos depresores del SNC en combinación con XYWAV, se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación de la administración de uno o más depresores del SNC (incluido XYWAV). Además, si se requiere el uso a corto plazo de un opioide (p. ej., posoperatorio o perioperatorio), se debe considerar la interrupción del tratamiento con XYWAV.

Los proveedores de atención médica deben advertir a los pacientes sobre la operación de maquinarias peligrosas, incluidos automóviles o aviones, hasta que estén razonablemente seguros de que XYWAV no los afecta de manera adversa (p. ej., altera el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras). Los pacientes no deben participar en ocupaciones o actividades peligrosas que requieran un estado de alerta mental completo o coordinación motora, como operar maquinaria o un vehículo motorizado o volar un avión, hasta al menos 6 horas después de tomar

XYWAV. Se debe interrogar a los pacientes sobre los acontecimientos relacionados con la depresión del SNC al iniciar el tratamiento con XYWAV y, posteriormente, de forma periódica.

XYWAV solo está disponible a través de un programa restringido en virtud de una REMS [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

5.2 Abuso y Uso Indebido

XYWAV es una sustancia controlada de la Lista III. La fracción activa de XYWAV es el oxibato, también conocido como gamma-hidroxibutirato (GHB), una sustancia controlada de la Lista I. El abuso de GHB ilícito, ya sea solo o en combinación con otros depresores del SNC, está asociado con reacciones adversas en el SNC, incluidas convulsiones, depresión respiratoria, disminución del nivel de conciencia, coma y muerte. El rápido inicio de la sedación, junto con las características amnésicas del GHB, en especial cuando se combina con alcohol, ha demostrado ser peligroso para el usuario voluntario e involuntario (p. ej., víctima de agresión). Debido a que se han informado casos de abuso y uso ilícito de GHB, los proveedores de atención médica deben evaluar cuidadosamente a los pacientes para detectar antecedentes de abuso de fármacos y hacer un seguimiento cercano, en particular para detectar signos de uso indebido o abuso de GHB (incluidos, entre otros, aumento del tamaño o la frecuencia de la administración de la dosis, comportamiento de búsqueda de fármacos, cataplejía falsa) [*consulte Abuso y dependencia del fármaco (9.2)*]. Si se sospecha abuso, se debe interrumpir el tratamiento con XYWAV.

XYWAV solo está disponible a través de un programa restringido en virtud de una REMS [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

5.3 Programa de REMS de XYWAV y XYREM

XYWAV solo está disponible a través de un programa de distribución restringida denominado Programa de REMS de XYWAV y XYREM debido a los riesgos de depresión del sistema nervioso central y de abuso y uso indebido [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Entre los requisitos destacados del Programa de REMS de XYWAV y XYREM se incluyen los siguientes:

- Los proveedores de atención médica que recetan XYWAV están especialmente certificados.
- XYWAV será entregado únicamente por la farmacia central que esté especialmente certificada.
- XYWAV se dispensará y enviará únicamente a pacientes inscritos en el Programa de REMS de XYWAV y XYREM con documentación de uso seguro.

Puede encontrar más información en www.XYWAVXYREMREMS.com o llamando al 1-866-997-3688.

5.4 Depresión Respiratoria y Trastornos Respiratorios Durante El Sueño

XYWAV puede alterar el impulso respiratorio, especialmente en pacientes con función respiratoria comprometida. En casos de sobredosis de oxibato y con uso ilícito de GHB, se ha informado depresión respiratoria potencialmente mortal [*consulte Sobredosis (10)*].

Con la administración de XYWAV en pacientes adultos y pediátricos, puede producirse un aumento de la apnea y una reducción de la oxigenación. En pacientes con apnea obstructiva del sueño tratados con XYWAV, puede producirse un aumento significativo de la cantidad de apneas centrales y una desaturación de oxígeno clínicamente significativa.

En un estudio en el que se evaluaron los efectos depresores respiratorios de Xyrem (la misma fracción activa que XYWAV) en dosis de hasta 9 g por noche en 21 pacientes adultos con

narcolepsia, no se demostraron cambios relacionados con la dosis en la saturación de oxígeno en el grupo en su conjunto. Uno de los cuatro pacientes con apnea del sueño de moderada a grave preexistente tuvo un empeoramiento significativo del índice de apnea/hipopnea durante el tratamiento.

En un estudio en el que se evaluaron los efectos de 9 g de Xyrem por noche en 50 pacientes adultos con apnea obstructiva del sueño, Xyrem no aumentó la gravedad de los trastornos respiratorios del sueño y no afectó negativamente la duración media ni la gravedad de la desaturación de oxígeno en general. Sin embargo, se produjo un aumento significativo de la cantidad de apneas centrales en los pacientes que tomaron Xyrem, y se midió una desaturación de oxígeno clínicamente significativa ($\leq 55\%$) en tres pacientes (6 %) después de la administración de Xyrem, con un paciente que se retiró del estudio y dos que continuaron después de casos aislados de desaturación.

Durante la evaluación polisomnográfica (PSG), se observó apnea central del sueño y desaturación de oxígeno en pacientes pediátricos con narcolepsia tratados con Xyrem.

Los médicos que recetan el medicamento deben tener en cuenta que se ha observado un aumento de las apneas centrales y eventos de desaturación de oxígeno clínicamente pertinentes con la administración de oxibato de sodio en pacientes adultos y pediátricos.

En ensayos clínicos de Xyrem en 128 pacientes adultos con narcolepsia, dos pacientes presentaron depresión profunda del SNC, que se resolvió tras una intervención respiratoria de apoyo. Otros dos pacientes interrumpieron la administración de oxibato de sodio debido a dificultad grave para respirar y un aumento de la apnea obstructiva del sueño. En dos ensayos controlados que evaluaron las medidas de PSG en pacientes adultos con narcolepsia, 40 de 477 pacientes fueron incluidos con un índice inicial de apnea/hipopnea de 16 a 67 eventos por hora, lo que indica una respiración con trastornos del sueño de leves a graves. Ninguno de los 40 pacientes tuvo un empeoramiento clínicamente significativo de la función respiratoria, según lo medido por el índice de apnea/hipopnea y la oximetría de pulso con dosis de 4.5 g a 9 g por noche.

Los médicos que receten el medicamento deben tener en cuenta que los trastornos respiratorios relacionados con el sueño tienden a ser más prevalentes en pacientes obesos, hombres, mujeres posmenopáusicas que no reciben terapia de reemplazo hormonal y en pacientes con narcolepsia.

5.5 Depresión y Tendencias Suicidas

En pacientes tratados con XYWAV, pueden ocurrir depresión e ideas y conductas de suicidio.

En el Estudio 1 [*consulte Estudios clínicos (14.1)*], se informaron depresión y estado de ánimo deprimido en el 3 % y el 4 %, respectivamente, de los pacientes tratados con XYWAV. Dos pacientes (1 %) interrumpieron la administración de XYWAV debido a depresión, pero en la mayoría de los casos, no se requirió ningún cambio en el tratamiento con XYWAV.

En el Estudio 2 [*consulte Estudios clínicos (14.3)*], se informaron depresión y estado de ánimo deprimido en 1 paciente (1 %) y en 5 pacientes (3 %), respectivamente, de los pacientes tratados con XYWAV, todos los cuales continuaron con el tratamiento con XYWAV.

En ensayos clínicos de Xyrem (la misma fracción activa que XYWAV) en pacientes adultos con narcolepsia (n = 781), se produjeron dos suicidios y dos intentos de suicidio en pacientes tratados con Xyrem, incluidos tres pacientes con antecedentes de trastorno psiquiátrico depresivo. De los dos suicidios, un paciente tomó Xyrem junto con otros fármacos. Xyrem no estuvo relacionado con el segundo suicidio. Se notificaron reacciones adversas de depresión en el 7 % de 781 pacientes tratados con Xyrem, y cuatro pacientes (<1 %) interrumpieron el tratamiento debido a la depresión. En la mayoría de los casos, no fue necesario cambiar el tratamiento con Xyrem. En un ensayo clínico con Xyrem en pacientes pediátricos con

narcolepsia (n = 104), un paciente tuvo ideas de suicidio y dos pacientes declararon depresión mientras tomaban Xyrem.

La aparición de depresión en pacientes tratados con XYWAV requiere una evaluación cuidadosa e inmediata. Los pacientes con antecedentes de enfermedad depresiva o intento de suicidio deben ser monitoreados atentamente para detectar la aparición de síntomas de depresión mientras toman XYWAV.

5.6 Otras Reacciones Adversas Psiquiátricas o Conductuales

Pueden producirse otras reacciones adversas psiquiátricas y conductuales en pacientes que toman XYWAV.

En el Estudio 1, se produjo confusión en el 1 % de los pacientes tratados con XYWAV y ansiedad en el 5 % de los pacientes tratados con XYWAV. Un paciente experimentó alucinaciones visuales y confusión después de ingerir aproximadamente 9 gramos de XYWAV.

En el Estudio 2, se produjo confusión en el 3 % de los pacientes tratados con XYWAV y ansiedad en el 16 % de los pacientes tratados con XYWAV. Un paciente experimentó alucinaciones visuales que llevaron a la discontinuación de la administración de XYWAV.

Otras reacciones neuropsiquiátricas notificadas en ensayos clínicos de Xyrem (la misma fracción activa que XYWAV) en pacientes adultos con narcolepsia y en el ámbito posterior a la comercialización incluyeron alucinaciones, paranoia, psicosis, agresividad y agitación.

En un ensayo clínico pediátrico con Xyrem en pacientes con narcolepsia, se notificaron reacciones neuropsiquiátricas, incluidas psicosis aguda, confusión y ansiedad, mientras tomaban Xyrem.

Se debe monitorear atentamente la aparición o el aumento de eventos conductuales o psiquiátricos en pacientes que toman XYWAV.

5.7 Parasomnias

Los pacientes que toman XYWAV pueden tener parasomnias.

En el Estudio 1, se informaron parasomnias, incluida el sonambulismo, en el 6 % de los pacientes tratados con XYWAV.

En el Estudio 2, se informaron parasomnias, incluida el sonambulismo, en el 5 % de los pacientes tratados con XYWAV.

En un ensayo clínico de Xyrem (la misma fracción activa que XYWAV) en pacientes adultos con narcolepsia, se notificaron cinco casos de sonambulismo con posibles lesiones o lesiones significativas. También se han informado parasomnias, incluido el sonambulismo, en un ensayo clínico pediátrico con oxibato de sodio y en la experiencia posterior a la comercialización con oxibato de sodio.

Los episodios de sonambulismo deben evaluarse completamente y se deben considerar las intervenciones adecuadas.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas aparecen en otras secciones de la ficha técnica:

- Depresión del SNC [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Abuso y uso indebido [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Depresión respiratoria y trastornos respiratorios durante el sueño [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Depresión y tendencias suicidas [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Otras reacciones adversas psiquiátricas o conductuales [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Parasomnias [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Pacientes Adultos Con Narcolepsia

La seguridad de XYWAV se evaluó en un estudio de retiro aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 16 semanas de duración en pacientes con narcolepsia con cataplejía (Estudio 1), seguido de una fase de extensión abierta que duró 24 semanas [*consulte Estudios clínicos (14.1)*]. El Estudio 1 incluyó un período de ajuste de dosis abierto (open-label titration period, OL OTTP), un período de dosis estable (stable-dose period, SDP) y un período de retiro aleatorizado doble ciego (double-blind randomized-withdrawal period, DB RWP), controlado con placebo. Un total de 201 pacientes, de 18 a 70 años, recibieron XYWAV en dosis ajustadas individualmente durante 14 semanas, seguido de la aleatorización a XYWAV o al placebo correspondiente durante 2 semanas de tratamiento. La exposición media a XYWAV durante este estudio, incluido el ajuste de dosis, el período de retiro aleatorizado y la extensión abierta, fue de 151 días. En pacientes que permanecieron en tratamiento, las reacciones adversas tendieron a presentarse en forma temprana y disminuyeron con el tiempo.

Reacciones Adversas que Provocaron la Discontinuación del Tratamiento en El Estudio 1

En el Estudio 1, 9 de 201 pacientes (4 %) informaron reacciones adversas que provocaron el retiro del estudio (ansiedad, disminución del apetito, estado de ánimo deprimido, depresión, fatiga, dolor de cabeza, irritabilidad, náuseas, dolor en las extremidades, parasomnia, somnolencia y vómitos). La reacción adversa más frecuente que provocó la discontinuación fue náuseas (1.5 %). La mayoría de las reacciones adversas que provocaron la discontinuación comenzaron durante las primeras semanas de tratamiento.

Reacciones Adversas Observadas Con Frecuencia

Las reacciones adversas más frecuentes en el Estudio 1 (incidencia ≥ 5 % de los pacientes tratados con XYWAV) fueron dolor de cabeza, náuseas, mareos, disminución del apetito, parasomnia, diarrea, hiperhidrosis, ansiedad y vómitos.

Reacciones Adversas que Ocurrieron Con Una Incidencia del 2 % o Más:

La Tabla 4 enumera las reacciones adversas observadas en los períodos de ajuste de dosis abierto y de dosis estable del Estudio 1 que ocurrieron con una frecuencia del 2 % o mayor en pacientes adultos tratados con XYWAV.

Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥ 2 % de los Pacientes Adultos Tratados Con XYWAV en los Períodos de Ajuste de la Dosis Abierto y de Dosis Estable en el Estudio 1*

Reacción Adversa	Período de Ajuste de la Dosis Abierto + Período de Dosis Estable (14 semanas) (n = 201) %
Dolor de cabeza	20
Náuseas	13
Mareos	10
Disminución del apetito	8
Parasomnia [†]	6
Diarrea	6
Hiperhidrosis [‡]	6
Ansiedad [§]	5
Vómitos	5
Fatiga [¶]	4
Boca seca	4
Estado de ánimo deprimido	4
Enuresis	4
Irritabilidad	3
Parestesia	3
Depresión	3
Temblores	3
Somnolencia	2
Espasmos musculares	2

*Las reacciones adversas relacionadas con XYWAV se notificaron con menor frecuencia, como incidencia global, en pacientes en tratamiento con Xyrem al inicio del estudio que en pacientes no tratados previamente con Xyrem.

[†]Incluye sueños anormales, evento anormal relacionado con el sueño, movimientos oculares rápidos anormales durante el sueño, parálisis del sueño, hablar dormido, terror nocturno, trastorno alimentario relacionado con el sueño, sonambulismo.

[‡]Incluye hiperhidrosis y sudoración nocturna.

[§]Incluye ansiedad, agitación, ataque de pánico, tensión.

[¶]Incluye fatiga y astenia.

Pacientes Pediátricos (7 Años y Mayores) Con Narcolepsia

En el ensayo clínico pediátrico con Xyrem (la misma fracción activa que XYWAV), 104 pacientes de 7 a 17 años (37 pacientes de 7 a 11 años; 67 pacientes de 12 a 17 años) con narcolepsia recibieron Xyrem durante un período de hasta un año [consulte *Estudios clínicos (14.2)*]. Este estudio incluyó un período abierto de continuación de la seguridad en el que los pacientes elegibles recibieron Xyrem durante un máximo de 2 años adicionales. La mediana de la exposición y la exposición máxima en todo el estudio fueron de 371 y 987 días, respectivamente.

Reacciones Adversas que Provocaron la Discontinuación del Tratamiento

En el ensayo clínico pediátrico con Xyrem, 7 de 104 pacientes notificaron reacciones adversas que provocaron el retiro del estudio (alucinaciones, sensaciones táctiles; ideas de suicidio; disminución de peso; síndrome de apnea del sueño; labilidad emocional; ira, ansiedad, depresión; y dolor de cabeza).

Reacciones Adversas en el Ensayo Clínico Pediátrico de Xyrem

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron náuseas (20 %), enuresis (19 %), vómitos (18 %), dolor de cabeza (17 %), disminución del peso (13 %), disminución del apetito (9 %), mareos (8 %) y sonambulismo (6 %).

En las siguientes secciones, aparece información adicional sobre la seguridad en pacientes pediátricos:

- Depresión respiratoria y trastornos respiratorios durante el sueño [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Depresión y tendencias suicidas [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Otras reacciones adversas psiquiátricas o conductuales [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Parasomnias [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*]

El perfil general de reacciones adversas de Xyrem en el ensayo clínico pediátrico fue similar al observado en el programa de ensayos clínicos con adultos. Se espera que el perfil de seguridad en pacientes pediátricos con XYWAV sea similar al de los pacientes adultos tratados con XYWAV y al de los pacientes pediátricos tratados con Xyrem.

Pacientes Adultos Con Hipersomnia Idiopática

La seguridad de XYWAV se evaluó en un estudio de retiro aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con HI (Estudio 2). Este estudio consistió en un período de ajuste de dosis abierto (OL OTTP) de hasta 14 semanas, un período de dosis estable (SDP) de 2 semanas, un período de retiro aleatorizado doble ciego (DB RWP), controlado con un placebo, durante 2 semanas y un período de extensión abierto de 24 semanas (todos los períodos del estudio de hasta 42 semanas) [consulte *Estudios clínicos (14.3)*]. El estudio se realizó en 154 pacientes adultos de sexo masculino y femenino de 19 a 75 años con HI. La exposición media a XYWAV durante este estudio, incluido el ajuste de dosis, el período de retiro aleatorizado y la extensión abierta, fue de 204 días. En pacientes que permanecieron en tratamiento, las reacciones adversas tendieron a presentarse en forma temprana y disminuyeron con el tiempo.

Reacciones Adversas que Provocaron la Discontinuación del Tratamiento en el Estudio 2

En el Estudio 2, en todos los períodos del estudio (excluido el placebo durante el período DB RWP) (hasta 42 semanas), 17 de 154 pacientes (11 %) informaron reacciones adversas que provocaron el retiro del estudio (ansiedad, náuseas, insomnio, vómitos, fatiga, sensación

anormal, caída, disminución del apetito, mareos, parestesia, temblores, parasomnia, estado de confusión, alucinaciones visuales e irritabilidad). La reacción adversa más frecuente que provocó la discontinuación fue ansiedad (3.2 %). La mayoría de las reacciones adversas que provocaron la discontinuación comenzaron durante las primeras semanas de tratamiento.

Reacciones Adversas Observadas Con Frecuencia

Las reacciones adversas más frecuentes en el Estudio 2 (incidencia ≥ 5 % de los pacientes tratados con XYWAV) además de las observadas en el Estudio 1 como más frecuentes fueron insomnio, boca seca, fatiga, somnolencia y temblores.

El perfil de seguridad observado en el Estudio 2 fue similar al del Estudio 1. Las reacciones adversas que se produjeron en ≥ 2 % de los pacientes tratados con XYWAV en los períodos de ajuste de dosis abierto y de dosis estable en el Estudio 2 se muestran en la Tabla 5:

Tabla 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥ 2 % de los Pacientes Tratados Con XYWAV en los Períodos de Ajuste de la Dosis Abierto y de Dosis Estable en el Estudio 2

Reacción Adversa	Período de Ajuste de la Dosis Abierto + Período de Dosis Estable (Hasta 16 Semanas) (n = 154) %
Náuseas	21
Dolor de cabeza	16
Ansiedad*	12
Mareos	12
Insomnio [†]	9
Hiperhidrosis [‡]	8
Disminución del apetito	8
Vómitos	7
Boca seca	6
Diarrea	5
Fatiga [§]	5
Somnolencia [¶]	5
Temblores	5
Parasomnia [#]	5
Trastorno del equilibrio [▲]	3
Espasmos musculares	3
Caída	3
Parestesia	3
Ronquidos	3

Tabla 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥ 2 % de los Pacientes Tratados Con XYWAV en los Períodos de Ajuste de la Dosis Abierto y de Dosis Estable en el Estudio 2

Reacción Adversa	Período de Ajuste de la Dosis Abierto + Período de Dosis Estable (Hasta 16 Semanas) (n = 154) %
Disminución del peso	3
Bruxismo	3
Estado de confusión	3
Estado de ánimo deprimido	3
Sensación de embriaguez	3
Irritabilidad	3

*Incluye ansiedad, nerviosismo y ataque de pánico.

†Incluye insomnio medio, insomnio inicial, insomnio e insomnio terminal.

‡Incluye hiperhidrosis y sudoración nocturna.

§Incluye fatiga y astenia.

¶Incluye somnolencia y sedación.

#Incluye despertar confusional, parálisis del sueño, pesadillas, hablar dormido, sonambulismo y alucinaciones hipnopómpicas.

*Incluye trastorno del equilibrio y ataxia.

Reacciones Adversas Adicionales

Reacciones adversas observadas en estudios clínicos con Xyrem (≥ 2 %), pero no observadas en el Estudio 1 o el Estudio 2 con una frecuencia superior al 2 %, y que pueden ser pertinentes para XYWAV:

Dolor, dolor en las extremidades, cataplejía, trastornos de la atención, parálisis del sueño y desorientación.

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación del oxibato de sodio. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

Artralgia, caída*, retención de líquidos, resaca, hipersensibilidad, presión arterial alta, deterioro de la memoria, nicturia y visión borrosa.

*La aparición repentina del sueño en pacientes que toman oxibato de sodio, incluso en posición de pie o mientras se levantan de la cama, ha provocado caídas complicadas con lesiones, que en algunos casos han requerido hospitalización.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Alcohol, Hipnóticos Sedantes y Depresores del SNC

XYWAV está contraindicado para su uso en combinación con alcohol o hipnóticos sedantes. El uso de otros depresores del SNC puede potenciar los efectos depresores del SNC de XYWAV [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

7.2 Divalproex Sodium

El uso concomitante de oxibato de sodio con divalproex sodium produce un aumento en la exposición sistémica a GHB, lo cual demostró causar un mayor deterioro en algunas pruebas de la atención y la memoria de trabajo en un estudio clínico [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Se espera un aumento similar en la exposición con el uso concomitante de XYWAV y divalproex sodium; por lo tanto, se recomienda una reducción de la dosis inicial de XYWAV cuando se usa de forma concomitante con divalproex sodium [*consulte Dosis y administración (2.7)*]. Se recomienda a los médicos que recetan el medicamento que monitoreen la respuesta del paciente y ajusten la dosis según corresponda si se justifica el uso concomitante de XYWAV y divalproex sodium.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

No existen datos adecuados sobre el riesgo de desarrollo asociado con el uso de XYWAV u oxibato de sodio en mujeres embarazadas. La administración oral de oxibato de sodio a ratas (0, 150, 350 o 1000 mg/kg/día) o conejas (0, 300, 600 o 1200 mg/kg/día) preñadas durante toda la organogénesis no produjo evidencia clara de toxicidad en el desarrollo; sin embargo, la administración oral a ratas durante todo el embarazo y la lactancia produjo un aumento de los mortinatos y una disminución de la viabilidad y el crecimiento posnatal de las crías, a una dosis clínicamente relevante [*consulte Datos*].

En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo de base de malformaciones congénitas importantes y aborto espontáneo para la población indicada.

Consideraciones Clínicas

Trabajo de Parto o Parto

XYWAV no se ha estudiado en el trabajo de parto ni en el parto. En la anestesia obstétrica que utiliza una formulación inyectable de oxibato de sodio, los recién nacidos presentaron medidas cardiovasculares y respiratorias estables, pero estaban muy somnolientos, lo que causó una leve disminución en los puntajes de Apgar. Hubo una disminución en la tasa de contracciones uterinas 20 minutos después de la inyección. La transferencia placentaria es rápida, y se ha detectado gamma-hidroxibutirato (GHB) en recién nacidos al nacer después de la administración intravenosa de GHB a sus madres. Se desconocen los efectos posteriores del oxibato de sodio en el crecimiento, el desarrollo y la maduración posteriores en seres humanos.

Datos

Datos en Animales

La administración oral de oxibato de sodio a ratas (0, 150, 350 o 1000 mg/kg/día) o conejas (0, 300, 600 o 1200 mg/kg/día) preñadas durante toda la organogénesis no produjo evidencia clara de toxicidad en el desarrollo. Las dosis más altas de oxibato de sodio evaluadas en ratas y conejas fueron aproximadamente 1 y 3 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) de 9 g por noche en función del área de superficie corporal (mg/m²).

Además, la administración oral de oxibato de sodio (0, 150, 350 o 1000 mg/kg/día) a ratas durante todo el embarazo y la lactancia produjo un aumento de los mortinatos y una disminución de la viabilidad posnatal y del aumento de peso corporal de las crías con la dosis más alta probada. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo prenatal y posnatal en ratas es menor que la MRHD en función de mg/m².

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

El GHB se excreta en la leche humana después de la administración oral de oxibato de sodio. No hay suficiente información sobre el riesgo para un lactante, y no hay suficiente información sobre la producción de leche en madres en período de lactancia. Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir XYWAV y cualquier posible efecto adverso en el lactante provocado por XYWAV o por la afección materna subyacente.

8.4 Uso Pediátrico

Narcolepsia

Se han establecido la seguridad y eficacia de XYWAV para el tratamiento de la cataplejía o la somnolencia diurna excesiva en pacientes pediátricos de 7 años o más con narcolepsia. XYWAV no se ha estudiado en un ensayo clínico pediátrico. El uso de XYWAV en pacientes pediátricos de 7 años o más con narcolepsia está respaldado por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado de oxibato de sodio en pacientes pediátricos de 7 a 17 años, un estudio en adultos que muestra un efecto del tratamiento con XYWAV similar al observado con oxibato de sodio, datos farmacocinéticos de oxibato de sodio en pacientes adultos y pediátricos, y datos farmacocinéticos de XYWAV en voluntarios adultos sanos [*consulte Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.1, 14.2)*].

En el ensayo clínico pediátrico con administración de oxibato de sodio en pacientes con narcolepsia, se han informado reacciones adversas serias de apnea central del sueño y desaturación de oxígeno documentadas mediante evaluación por polisomnografía; depresión; ideas de suicidio; reacciones neuropsiquiátricas, incluidas psicosis aguda, confusión y ansiedad; y parasomnias, incluido el sonambulismo [*consulte Advertencias y precauciones (5.4, 5.5, 5.6, 5.7) y Reacciones adversas (6.1)*].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XYWAV para el tratamiento de la cataplejía o la somnolencia diurna excesiva en pacientes pediátricos menores de 7 años.

Hipersomnia Idiopática

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de XYWAV para el tratamiento de la hipersomnia idiopática en pacientes pediátricos.

Datos de Toxicidad en Animales Jóvenes

En un estudio en el que se administró oxibato de sodio (0, 100, 300 o 900 mg/kg/día) por vía oral a ratas durante el período de desarrollo juvenil (21 a 90 días después de nacer), se observó mortalidad con las dos dosis más altas evaluadas. Las muertes se produjeron durante la primera semana de administración de la dosis y se asociaron con signos clínicos (incluida la disminución de la actividad y la frecuencia respiratoria) congruentes con los efectos farmacológicos del fármaco. Se observó una reducción del aumento de peso corporal en machos y hembras, y un retraso en la maduración sexual en machos con la dosis más alta evaluada. La dosis sin efecto para los efectos adversos en ratas jóvenes se asocia con exposiciones plasmáticas (área bajo la curva [area under the curve, AUC]) menores que la dosis máxima recomendada en seres humanos (9 g/noche).

8.5 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de XYWAV o Xyrem en pacientes con narcolepsia o HI no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes.

En estudios clínicos de oxibato de sodio en otra población, 39 (5 %) de 874 pacientes tenían 65 años o más. Las discontinuaciones del tratamiento debido a reacciones adversas aumentaron en los pacientes de edad avanzada en comparación con los adultos más jóvenes (21 % frente al 19 %). La frecuencia de los dolores de cabeza aumentó considerablemente en los pacientes de edad avanzada (39 % frente al 19 %). Las reacciones adversas más frecuentes fueron similares en ambas categorías etarias. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe realizarse con precaución, a partir del extremo inferior del rango de determinación de dosis, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia farmacológica.

8.6 Insuficiencia Hepática

Debido a un aumento en la exposición a XYWAV, la dosis inicial debe reducirse a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática [*consulte Dosis y administración (2.6) y Farmacología clínica (12.3)*].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

9.1 Sustancia Controlada

XYWAV es una sustancia controlada según la Lista III en virtud de la Ley Federal de Sustancias Controladas. El uso no médico de XYWAV podría dar lugar a sanciones en virtud de los controles de la Lista I más altos.

9.2 Abuso

La fracción activa de XYWAV, oxibato, produce efectos en el sistema nervioso central dependientes de la dosis, incluidos efectos de refuerzo subjetivos positivos e hipnóticos. El inicio del efecto es rápido, lo que aumenta su potencial de abuso o uso indebido.

El abuso de fármacos es el uso no terapéutico intencional de un producto farmacológico o sustancia, incluso una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos deseables. El uso indebido es el uso intencional, para fines terapéuticos de un fármaco por parte de una persona de una manera que no sea la recetada por un proveedor de atención médica o para quien no se recetó. El uso indebido y el abuso del fármaco pueden ocurrir con o sin progresión a la adicción. La adicción al fármaco es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que pueden incluir un fuerte deseo de consumir el fármaco, dificultades para controlar su consumo (por ejemplo, continuar consumiendo el fármaco a pesar de las consecuencias perjudiciales, dar mayor prioridad al consumo del fármaco que a otras actividades y obligaciones) y una posible tolerancia o dependencia física.

El rápido inicio de la sedación, junto con las características amnésicas del GHB, en especial cuando se combina con alcohol, ha demostrado ser peligroso para el usuario voluntario e involuntario (p. ej., víctima de agresión).

El GHB ilícito es objeto de abuso en entornos sociales principalmente por adultos jóvenes. Algunas de las dosis que se estima que son objeto de abuso se encuentran en un rango de dosis similar al utilizado para el tratamiento de pacientes con cataplejía. El GHB tiene algunas similitudes con el etanol en un rango de determinación de dosis limitado, y también se ha informado cierta tolerancia cruzada con el etanol. Se han notificado casos de dependencia grave y ansia de GHB cuando el fármaco se consume las 24 horas del día. Los patrones de abuso indicativos de dependencia incluyen: 1) el uso de dosis cada vez más altas, 2) aumento de la frecuencia de uso y 3) uso continuo a pesar de las consecuencias adversas.

Debido a que se han notificado casos de uso ilícito y abuso de GHB, los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes para detectar antecedentes de abuso de fármacos y realizar un seguimiento estrecho de dichos pacientes, observándolos en busca de signos de uso indebido o abuso de GHB (p. ej., aumento del tamaño o la frecuencia de la dosis, comportamiento de búsqueda de fármacos, cataplejía fingida). Deseche XYWAV de acuerdo con las reglamentaciones estatales y federales. Es seguro desechar XYWAV por el sistema de cloacas sanitarias.

9.3 Dependencia

Dependencia

La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido del fármaco, manifestada por signos y síntomas de abstinencia después de la discontinuación repentina o una reducción significativa de la dosis de un fármaco. Se han notificado casos de síndrome de abstinencia, que oscilaron entre leves y

graves, tras la discontinuación del uso ilícito de GHB en dosis repetidas frecuentes (de 18 g a 250 g por día) que superaban el rango de dosis recomendado. Los signos y síntomas de abstinencia del GHB tras una discontinuación repentina incluyen insomnio, inquietud, ansiedad, psicosis, letargo, náuseas, temblores, sudoración, calambres musculares, taquicardia, dolor de cabeza, mareos, fatiga y somnolencia de rebote, confusión y, sobre todo en caso de abstinencia grave, alucinaciones visuales, agitación y delirio. Estos síntomas generalmente disminuyeron en 3 a 14 días. En casos de síndrome de abstinencia grave, puede ser necesaria la hospitalización. En la experiencia del ensayo clínico con Xyrem en pacientes con narcolepsia/cataplejía con las dosis recomendadas, dos pacientes informaron ansiedad y uno insomnio tras la discontinuación repentina al finalizar el ensayo clínico; en los dos pacientes con ansiedad, la frecuencia de cataplejía había aumentado notablemente al mismo tiempo. En el ensayo clínico de XYWAV en pacientes adultos con narcolepsia/cataplejía con las dosis recomendadas, un paciente notificó insomnio tras la discontinuación repentina de XYWAV. En el ensayo clínico de XYWAV en pacientes adultos con hipersomnia idiopática con las dosis recomendadas, seis pacientes notificaron insomnio, dos pacientes notificaron insomnio precoz y un paciente notificó alucinaciones visuales y auditivas tras la discontinuación repentina de XYWAV.

Tolerancia

La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a un fármaco tras su administración repetida (es decir, se requiere una dosis mayor de un fármaco para producir el mismo efecto que se obtuvo en su momento con una dosis menor). No se ha estudiado sistemáticamente la tolerancia a XYWAV en ensayos clínicos controlados. Hubo algunos informes de casos de síntomas de tolerancia que se desarrollaron después del uso ilícito en dosis muy superiores al régimen de administración de dosis recomendado para XYWAV. Los estudios clínicos del oxibato de sodio en el tratamiento de la abstinencia del alcohol sugieren una posible tolerancia cruzada con el alcohol. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XYWAV en el tratamiento de la abstinencia del alcohol.

10 SOBREDOSIS

10.1 Experiencia En Seres Humanos

La información acerca de la sobredosis con XYWAV se deriva en gran medida de informes en la bibliografía médica que describen síntomas y signos en personas que han ingerido GHB de manera ilícita. En estas circunstancias, la ingestión conjunta de otros fármacos y alcohol fue frecuente y puede haber influido en la presentación y gravedad de las manifestaciones clínicas de sobredosis.

En ensayos clínicos en adultos con Xyrem (la misma fracción activa que XYWAV), se notificaron dos casos de sobredosis. En el primer caso, una dosis estimada de 150 g, más de 15 veces la dosis máxima recomendada, provocó en un paciente falta de respuesta con breves períodos de apnea e incontinencia urinaria y fecal. Esta persona se recuperó sin secuelas. En el segundo caso, se notificó la muerte tras una sobredosis múltiple de Xyrem y otros numerosos fármacos. No se informaron casos de sobredosis (más de 9 g) con XYWAV en los ensayos clínicos de XYWAV.

10.2 Signos y Síntomas

La información sobre los signos y síntomas asociados con la sobredosis con XYWAV se deriva de informes de uso ilícito de GHB. La presentación del paciente después de la sobredosis se ve influenciada por la dosis ingerida, el tiempo desde la ingestión, la ingestión conjunta de otros fármacos y alcohol, y el estado posprandial o en ayunas. Los pacientes han mostrado diversos grados de consciencia deprimida que pueden fluctuar rápidamente entre un estado de confusión, agitación combativa con ataxia y coma. Se han observado vómitos (incluso en estado

de obnubilación), diaforesis, dolor de cabeza y deterioro de las capacidades psicomotoras. No se han descrito cambios pupilares típicos que ayuden al diagnóstico; se mantiene la reactividad pupilar a la luz. Se ha informado visión borrosa. Se ha observado un aumento de la profundidad del coma y acidosis con dosis más altas. Se han notificado mioclonías y convulsiones tonicoclónicas. La respiración puede no verse afectada o verse comprometida en velocidad y profundidad. Se ha observado respiración de Cheyne-Stokes y apnea. La bradicardia y la hipotermia pueden acompañar a la inconsciencia, así como la hipotonía muscular, pero los reflejos tendinosos permanecen intactos.

10.3 Tratamiento Recomendado de la Sobredosis

Debe administrarse inmediatamente tratamiento general sintomático y de apoyo, y puede considerarse la descontaminación gástrica si se sospecha la presencia de sustancias concomitantes. Debido a que puede haber vómitos en presencia de obnubilación, puede estar justificada una postura adecuada (decúbito lateral izquierdo) y la protección de las vías respiratorias mediante intubación. Aunque el reflejo nauseoso puede estar ausente en pacientes en coma profundo, incluso los pacientes inconscientes pueden volverse resistentes a la intubación, y debe considerarse la inducción de secuencia rápida (sin el uso de sedantes). Los signos vitales y la conciencia deben controlarse atentamente. La bradicardia informada con sobredosis de GHB ha respondido a la administración intravenosa de atropina. No se puede esperar una reversión de los efectos depresores centrales de XYWAV con la administración de naloxona o flumazenil. El uso de hemodiálisis y otras formas de eliminación extracorpórea del fármaco no se han estudiado en la sobredosis de GHB, pero se han notificado en casos de acidosis asociada a ingestiones de GHB de 125 g o superiores; sin embargo, debido al rápido metabolismo del oxibato, estas medidas pueden no estar justificadas.

10.4 Centro de Toxicología

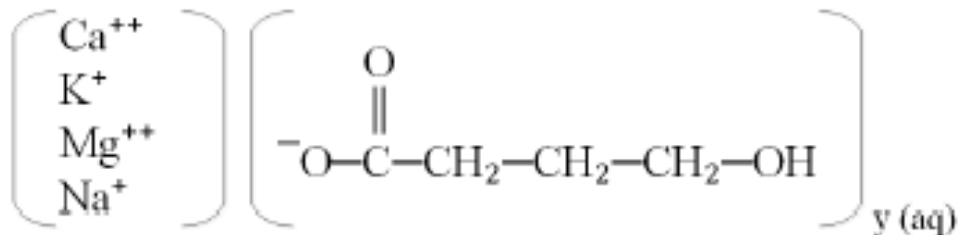
Al igual que con el tratamiento de todos los casos de sobredosis de fármacos, debe considerarse la posibilidad de una ingestión múltiple de fármacos. Se recomienda al proveedor de atención médica que obtenga muestras de orina y sangre para un análisis toxicológico rutinario y que consulte con un centro regional de toxicología (1-800-222-1222) para obtener recomendaciones actuales sobre el tratamiento.

11 DESCRIPCIÓN

La solución oral XYWAV contiene oxibato, un depresor del SNC. El nombre químico del oxibato es gamma-hidroxibutirato (GHB). XYWAV contiene una mezcla de oxibato de calcio, oxibato de magnesio, oxibato de potasio y oxibato de sodio equivalente a 0.5 g/ml, que corresponde a 0.413 g/ml de oxibato.

Cada ml de XYWAV contiene 0.234 g de oxibato de calcio, $\text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)_2$; 0.096 g de oxibato de magnesio, $\text{Mg}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)_2$; 0.13 g de oxibato de potasio, $\text{K}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)$; y 0.04 g de oxibato de sodio, $\text{Na}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)$ en forma disociada en la solución. Los pesos moleculares de cada uno de ellos son los siguientes: el oxibato de calcio es de 246.3; el oxibato de magnesio, de 230.5; el oxibato de potasio, de 142.2; y el oxibato de sodio, de 126.1.

La estructura química es:



$y = 1$ para Na^+ y K^+ ; $y = 2$ para Mg^{2+} y Ca^{2+}

Los ingredientes inactivos son agua purificada y sucralosa.

XYWAV no contiene ingredientes elaborados con granos que contengan gluten (trigo, cebada o centeno).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

XYWAV es un depresor del SNC. Se desconoce el mecanismo de acción exacto de XYWAV en el tratamiento de la narcolepsia y la hipersomnia idiopática. XYWAV es una mezcla de oxibato de calcio, oxibato de magnesio, oxibato de potasio y oxibato de sodio (gamma-hidroxibutirato). El gamma-hidroxibutirato (GHB) es un compuesto endógeno y un metabolito del neurotransmisor GABA. Se plantea la hipótesis de que los efectos terapéuticos de XYWAV están mediados por acciones de GABAB durante el sueño en neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas, así como en neuronas talamocorticales.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del GHB no es lineal y es similar tras la administración de dosis únicas o repetidas. La farmacocinética del oxibato después de la administración de XYWAV es similar entre sujetos sanos y pacientes con narcolepsia o pacientes con hipersomnia idiopática.

Absorción

Después de la administración oral de XYWAV, el tiempo promedio hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) fue de aproximadamente 1.3 horas en adultos sanos en ayunas.

Después de la administración oral de XYWAV, los niveles plasmáticos de GHB aumentaron de manera más que proporcional a la dosis, con un aumento de la $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente 2 veces y un aumento del AUC de 2.9 veces, ya que la dosis se duplicó de 2.25 g a 4.5 g.

Efecto de los Alimentos

La administración de XYWAV inmediatamente después de una comida rica en grasas produjo una reducción media en la $C_{\text{máx}}$ del GHB en un 33 %, y una reducción media en la exposición sistémica (AUC) en un 16 % [*consulte Dosis y administración (2.4)*].

Distribución

El GHB tiene un volumen de distribución aparente que promedia de 190 ml/kg a 384 ml/kg. En concentraciones de GHB que oscilan entre 3 mcg/ml y 300 mcg/ml. Menos del 1 % se une a las proteínas plasmáticas.

Eliminación

Metabolismo

Los estudios en animales indican que el metabolismo es la principal vía de eliminación del GHB, que produce dióxido de carbono y agua a través del ciclo del ácido tricarboxílico (Krebs) y, en segundo lugar, por betaoxidación. La vía primaria involucra una enzima citosólica ligada a NADP^+ , la GHB deshidrogenasa, que cataliza la conversión de GHB a semialdehído succínico, que luego es biotransformado a ácido succínico por la enzima succínica semialdehído deshidrogenasa. El ácido succínico ingresa al ciclo de Krebs, donde se metaboliza en dióxido de carbono y agua. Una segunda enzima oxidorreductasa mitocondrial, una transhidrogenasa, también cataliza la conversión a semialdehído succínico en presencia de α -cetoglutarato. Una vía alternativa de biotransformación implica la β -oxidación mediante 3,4-dihidroxibutirato a dióxido de carbono y agua. No se han identificado metabolitos activos.

Excreción

La depuración del GHB se realiza casi por completo mediante biotransformación a dióxido de carbono, que luego se elimina por espiración. En promedio, menos del 5 % del fármaco inalterado aparece en la orina humana en un plazo de 6 a 8 horas después de la administración de la dosis. La excreción fecal es insignificante. El GHB tiene una semivida de eliminación terminal media de 0.66 horas.

Poblaciones Específicas

Pacientes Geriátricos

La experiencia con el oxibato de sodio es limitada y no hay experiencia con XYWAV en los ancianos. Los resultados de un estudio farmacocinético ($n = 20$) en otra población estudiada indican que las características farmacocinéticas del GHB son congruentes entre adultos más jóvenes (de 48 a 64 años) y mayores (de 65 a 75 años).

Pacientes Pediátricos

La farmacocinética de XYWAV no se ha evaluado directamente en pacientes pediátricos.

La farmacocinética del oxibato de sodio se evaluó en pacientes pediátricos de 7 a 17 años y demostró propiedades farmacocinéticas similares a las de los adultos. Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional con datos del oxibato de sodio de pacientes pediátricos y adultos y voluntarios sanos, y con datos del XYWAV de voluntarios adultos sanos. Los análisis del modelo de farmacocinética poblacional demuestran que el peso corporal es el principal factor intrínseco que afecta la farmacocinética del GHB después de la administración del oxibato de sodio o XYWAV. Además, el XYWAV tiene características farmacocinéticas similares (más que proporcionalidad de dosis) al oxibato de sodio en pacientes pediátricos, lo que respalda el mismo régimen de administración de dosis que el oxibato de sodio y el cambio de dosis 1 a 1 de oxibato de sodio al XYWAV en pacientes pediátricos.

Pacientes de Sexo Masculino y Femenino

En un estudio de 18 voluntarios adultos sanos de sexo femenino y 18 de sexo masculino, no se detectaron diferencias de sexo en la farmacocinética del GHB tras una dosis oral única de Xyrem de 4.5 g.

Grupos de Origen Étnico o Raza

No existen datos suficientes para evaluar las posibles diferencias farmacocinéticas entre razas.

Pacientes Con Insuficiencia Renal

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes Con Insuficiencia Hepática

La farmacocinética del GHB en 16 pacientes cirróticos, la mitad sin ascitis (Clase A de Child) y la otra mitad con ascitis (Clase C de Child), se comparó con la cinética en 8 sujetos con función hepática normal tras una dosis oral única de oxibato de sodio de 25 mg/kg. Los valores del AUC fueron el doble en los pacientes cirróticos, con una depuración oral aparente reducida de 9.1 ml/min/kg en los adultos sanos a 4.5 y 4.1 ml/min/kg en los pacientes de Clase A y Clase C, respectivamente. La semivida de eliminación fue significativamente más prolongada en los pacientes de Clase C y Clase A que en los pacientes de control (media de $t_{1/2}$ de 59 y 32 minutos, respectivamente, en comparación con 22 minutos). La dosis inicial de XYWAV debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática [*consulte Dosis y administración (2.6) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Estudios de Interacciones Farmacológicas

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos combinados indican que el oxibato de sodio no inhibe significativamente las actividades de las isoenzimas humanas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A hasta la concentración de 3 mM (378 mcg/ml), un nivel considerablemente mayor que los niveles alcanzados con las dosis recomendadas.

Se realizaron estudios de interacción farmacológica en adultos sanos (de 18 a 50 años) con oxibato de sodio y divalproex sodium, diclofenaco e ibuprofeno.

- Divalproex sodium: la administración concomitante de oxibato de sodio (6 g por día como dos dosis iguales de 3 gramos administradas con cuatro horas de diferencia) con divalproex sodium (ácido valproico, 1250 mg por día) aumentó la exposición sistémica media a GHB, como lo demuestra el AUC en aproximadamente un 25 % (rango de relación del AUC de 0.8 a 1.7), mientras que la $C_{\text{máx}}$ fue comparable. La administración

concomitante no pareció afectar la farmacocinética del ácido valproico. Se observó un mayor deterioro en algunas pruebas de atención y memoria de trabajo con la administración concomitante de ambos fármacos que con cualquiera de los fármacos solos [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2) y Dosis y administración (2.7)*].

- Diclofenaco: la coadministración de oxibato de sodio (6 g por día en dos dosis iguales de 3 gramos administradas con cuatro horas de diferencia) con diclofenaco (50 mg/dosis dos veces por día) no mostró diferencias significativas en la exposición sistémica a GHB. La coadministración no pareció afectar la farmacocinética del diclofenaco.
- Ibuprofeno: la coadministración de oxibato de sodio (6 g por día en dos dosis iguales de 3 gramos administradas con cuatro horas de diferencia) con ibuprofeno (800 mg/dosis cuatro veces por día también administradas con cuatro horas de diferencia) dio lugar a una exposición sistémica comparable a GHB, como lo muestran los valores plasmáticos de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC. La coadministración no afectó la farmacocinética del ibuprofeno.

Los estudios de interacción farmacológica en adultos sanos no demostraron interacciones farmacocinéticas entre el oxibato de sodio y el hidrocloreuro de protriptilina, el tartrato de zolpidem y el modafinilo. Además, no hubo interacciones farmacocinéticas con el inhibidor del alcohol deshidrogenasa, fomepizol. Sin embargo, no se pueden descartar interacciones farmacodinámicas con estos fármacos. La alteración del pH gástrico con omeprazol no produjo cambios significativos en la farmacocinética del GHB. Además, los estudios de interacción farmacológica en adultos sanos no demostraron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente significativas entre el oxibato de sodio y el HCl de duloxetina.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

La administración de oxibato de sodio a ratas en dosis orales de hasta 1000 mg/kg/día durante 83 (machos) o 104 (hembras) semanas no produjo ningún aumento en los tumores. La exposición plasmática (AUC) a la dosis más alta evaluada fue 2 veces la de los seres humanos con la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 9 g por noche.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratones y ratas con gamma-butirolactona, un compuesto que se metaboliza en oxitobato *in vivo*, no mostraron evidencia clara de actividad carcinogénica. Las AUC plasmáticas del oxibato alcanzadas con las dosis más altas evaluadas en estos estudios fueron menores que las de los seres humanos con la MRHD.

Mutagénesis

El oxibato de sodio fue negativo en el ensayo de mutación genética bacteriana *in vitro*, en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células de mamíferos y en un ensayo de micronúcleos de rata *in vivo*.

Deterioro de la Fertilidad

La administración oral de oxibato de sodio (0, 150, 350 o 1000 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento, y la continuación en hembras hasta la gestación temprana no produjo efectos adversos en la fertilidad. La dosis más alta evaluada es aproximadamente igual a la MRHD en mg/m².

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cataplejía y Somnolencia Diurna Excesiva (EDS) en la Narcolepsia en Adultos

La eficacia de XYWAV para el tratamiento de la cataplejía y la somnolencia diurna excesiva en pacientes adultos con narcolepsia se estableció en un estudio doble ciego, controlado con un placebo y de retiro aleatorizado (Estudio 1; NCT03030599). Este estudio tenía dos partes, que consistían en el estudio principal, seguido de una extensión abierta (open-label extension, OLE) opcional de 24 semanas. El estudio principal consistió en un período de tratamiento optimizado y ajuste de la dosis abierto (OL OTTP) de 12 semanas, seguido de un período de dosis estable (SDP) de 2 semanas y, finalmente, un período de retiro aleatorizado doble ciego (DB RWP) de 2 semanas.

En el Estudio 1, se inscribieron 201 pacientes con narcolepsia con cataplejía, de 18 a 70 años, con antecedentes iniciales de al menos 14 ataques de cataplejía en un período típico de 2 semanas antes de cualquier tratamiento para los síntomas de narcolepsia. De los 201 pacientes, 134 fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para continuar el tratamiento con XYWAV o un placebo en el DB RWP de 2 semanas. En la población de seguridad, en general, la mediana de edad fue de 36.0 años (rango: de 18 a 70). La mayoría de los participantes eran mujeres (61 %) y la mayoría eran de raza blanca (88 %) y no hispanos ni latinos (84 %).

Los pacientes que ingresaron en el estudio tomaban una dosis estable de 1) Xyrem solo, 2) Xyrem + otro fármaco para la cataplejía, 3) un fármaco para la cataplejía que no era Xyrem, o 4) no habían recibido tratamiento para la cataplejía. A los pacientes que tomaban Xyrem al inicio del estudio se les cambió (a una dosis gramo por gramo) de Xyrem a XYWAV durante un mínimo de 2 semanas y se les ajustó la dosis, si era necesario, hasta alcanzar una dosis estable, tolerable y eficaz durante 8 semanas. La mayoría de los pacientes que cambiaron de Xyrem a XYWAV (41/59; 69 %) no tuvieron ningún cambio en la dosis desde el inicio del estudio hasta el período de dosis estable; el 27 % (16/59) tuvieron un aumento de la dosis, y el 3 % (2/59) una disminución de la dosis. Entre los pacientes cuya dosis se cambió, la mayoría de los cambios estuvieron dentro de un paso de ajuste de dosis (≤ 1.5 g). Los pacientes que no tomaban Xyrem al inicio del estudio empezaron con 4.5 g/noche de XYWAV y fueron ajustando la dosis a un ritmo de 1 o 1.5 g/noche/semana hasta alcanzar una dosis tolerable de XYWAV. A los pacientes que tomaban un fármaco para la cataplejía distinto de Xyrem se les redujo el tratamiento con el fármaco que no era Xyrem en un plazo de 2 a 8 semanas. Todos los pacientes continuaron recibiendo XYWAV únicamente, para el tratamiento de la cataplejía durante las 2 últimas semanas del OL OTTP.

Se permitieron los estimulantes del SNC al ingreso, y aproximadamente el 59 % de los pacientes siguieron tomando una dosis estable del estimulante durante el SDP y el DB RWP. La dosis total nocturna de XYWAV se administró en dos dosis divididas por igual en el 90 % (62/69) de los pacientes. Se administraron dosis desiguales en el 10 % (7/69) de los pacientes tratados con XYWAV.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio en la frecuencia de los ataques de cataplejía desde las 2 semanas del SDP hasta las 2 semanas del DB RWP. El criterio de valoración secundario clave fue el cambio en el puntaje de la Escala de somnolencia de Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS), como medida de reducción en la EDS desde el final del SDP hasta el final del DB RWP.

Los pacientes que tomaban dosis estables de XYWAV y que discontinuaron el tratamiento con XYWAV y fueron aleatorizados a un placebo durante el DB RWP experimentaron un empeoramiento significativo en la cantidad media de ataques de cataplejía semanales y en la puntuación de la ESS, en comparación con los pacientes aleatorizados a continuar el tratamiento con XYWAV (consulte la Tabla 6).

Tabla 6: Media y Mediana de la Cantidad de Ataques de Cataplejía Semanales y Escala de Somnolencia de Epworth (ESS)

	Cantidad Promedio de Ataques de Cataplejía Semanales		PUNTAJE DE LA ESS	
	Placebo (n = 65)	XYWAV (n = 69)	Placebo (n = 65)	XYWAV (n = 69)
Inicio (2 semanas del período de dosis estable)				
Media (SD)	7.2 (14.4)	8.9 (16.8)	12.6 (5.5)	13.6 (5.3)
Mediana	1.0	1.1	13.0	14.0
Cambio desde el inicio (2 semanas del período de dosis estable) hasta las 2 semanas del DB RWP			Cambio desde el fin del período de dosis estable hasta el fin del DB RWP	
Media (SD)	11.5 (24.8)	0.1 (5.8)	3.0 (4.7)	0.0 (2.9)
Mediana	2.4	0.0	2.0	0.0
Valor de p	<0.0001		<0.0001	

DB RWP = período de retiro aleatorizado doble ciego; SD = desviación estándar (standard deviation)

14.2 Cataplejía y Somnolencia Diurna Excesiva en la Narcolepsia Pediátrica

La eficacia de XYWAV en pacientes pediátricos se basa en un estudio clínico en pacientes tratados con Xyrem, como se describe a continuación, y en información farmacocinética adicional [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

La eficacia de Xyrem en el tratamiento de la cataplejía y la somnolencia diurna excesiva en pacientes pediátricos mayores de 7 años con narcolepsia se estableció en un estudio doble ciego, controlado con un placebo y de retiro aleatorizado (NCT02221869). El estudio se llevó a cabo en 106 pacientes pediátricos (mediana de edad: 12 años; rango: de 7 a 17 años) con antecedentes al inicio de al menos 14 ataques de cataplejía en un período típico de 2 semanas antes de cualquier tratamiento para los síntomas de la narcolepsia. De los 106 pacientes, 2 no recibieron el fármaco del estudio y 63 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a tratamiento continuado con Xyrem o a un placebo. La aleatorización al placebo se interrumpió antes de tiempo al cumplirse el criterio de eficacia en el análisis provisional planificado de antemano.

Los pacientes ingresaron en el estudio tomando una dosis estable de Xyrem o sin haber tomado Xyrem. Se permitieron los estimulantes del SNC en el momento del ingreso, y aproximadamente el 50 % de los pacientes siguieron tomando una dosis estable del estimulante durante los períodos de dosis estable y doble ciego. Los pacientes sin tratamiento previo con Xyrem iniciaron el tratamiento y la dosis se ajustó en función del peso corporal durante un período de hasta 10 semanas. La dosis total nocturna se administró en dos dosis divididas, y la primera dosis se administró durante la noche y la segunda se administró entre 2.5 y 4 horas después [*consulte Dosis y administración (2.2)*]. Una vez alcanzada una dosis estable de Xyrem, estos pacientes entraron en el período de dosis estable de 2 semanas; los pacientes con una dosis estable de Xyrem al inicio del estudio permanecieron con esta dosis durante 3 semanas antes de la aleatorización. La eficacia se estableció con dosis que oscilaban entre 3 g y 9 g de Xyrem por noche.

La medida de eficacia primaria fue el cambio en la frecuencia de los ataques de cataplejía. Además, el cambio en la gravedad de la cataplejía se evaluó con la Impresión clínica global del cambio para la gravedad de la cataplejía. La eficacia de Xyrem en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva en pacientes pediátricos con narcolepsia se evaluó con el cambio en

el puntaje de la Escala de somnolencia de Epworth (niños y adolescentes). La Escala de somnolencia de Epworth (niños y adolescentes) es una versión modificada de la escala utilizada en el ensayo clínico en adultos descrito anteriormente. El cambio global en el estado de la narcolepsia se evaluó mediante la Impresión clínica global del cambio para la narcolepsia en general. La eficacia se evaluó durante o al final del período de tratamiento doble ciego de 2 semanas, en relación con las últimas 2 semanas o al final del período de dosis estable (consulte las Tablas 7 y 8).

Los pacientes pediátricos que tomaban dosis estables de Xyrem y que discontinuaron el tratamiento con Xyrem y fueron aleatorizados al placebo durante el período de tratamiento doble ciego experimentaron un aumento estadísticamente significativo de los ataques semanales de cataplejía en comparación con los pacientes que fueron aleatorizados a continuar el tratamiento con Xyrem. Los pacientes aleatorizados para recibir un placebo durante el período de tratamiento doble ciego experimentaron un empeoramiento estadísticamente significativo de la EDS en comparación con los pacientes aleatorizados para seguir recibiendo Xyrem (consulte la Tabla 7).

Tabla 7: Cantidad de Ataques de Cataplejía Semanales y Puntaje de la Escala de Somnolencia de Epworth (Niños y Adolescentes)

Grupo de Tratamiento	Inicio^{*,†}	Período de Tratamiento Doble Ciego^{‡,§}	Mediana de Cambio Con Respecto al Inicio	Comparación Con el Placebo (valor de p[¶])
Mediana de la Cantidad de Ataques de Cataplejía (Ataques/Semana)				
Placebo (n = 32)	4.7	21.3	12.7	-
Xyrem (n = 31)	3.5	3.8	0.3	<0.0001
Mediana del Puntaje de la Escala de Somnolencia de Epworth (Niños y Adolescentes)				
Placebo (n = 31 ^{**})	11	12	3	-
Xyrem (n = 30 ^{**})	8	9	0	0.0004

*Para la cantidad de ataques de cataplejía semanales, el valor inicial se calcula a partir de los últimos 14 días del período de dosis estable.

†Para el puntaje de la Escala de somnolencia de Epworth, el valor inicial se recopila al final del período de dosis estable.

‡La cantidad de ataques de cataplejía semanales se calcula a partir de todos los días dentro del período de tratamiento doble ciego.

§Para la Escala de somnolencia de Epworth, el valor se recopila al final del período de tratamiento doble ciego.

¶Valor de p del análisis de covarianza (ANCOVA) basado en el rango con el tratamiento como factor y el valor inicial del rango como covariable.

**Un paciente en cada uno de los grupos de tratamiento no tenía puntaje inicial de la ESS disponible y no se incluyó en este análisis.

Los pacientes aleatorizados para recibir placebo durante el período de tratamiento doble ciego experimentaron un empeoramiento estadísticamente significativo de la gravedad de la cataplejía y la narcolepsia en general de acuerdo con la evaluación del médico en comparación con los pacientes aleatorizados para continuar recibiendo Xyrem (consulte la Tabla 8).

Tabla 8: Impresión Clínica Global del Cambio (CGIc) en Cuanto a la Gravedad de la Cataplejía y la Narcolepsia en General

	Gravedad de la Cataplejía Según la CGIc*		Narcolepsia General Según la CGIc*	
	Placebo (n = 32)	Xyrem (n = 29) [‡]	Placebo (n = 32)	Xyrem (n = 29) [‡]
Empeoramiento, %[†]				
Mucho peor o muchísimo peor	66 %	17 %	59 %	10 %
Valor de p[§]	0.0001		<0.0001	

*Las respuestas indican un cambio en la gravedad o los síntomas en relación con el tratamiento con Xyrem al inicio del estudio.

[†]Porcentajes basados en la cantidad total de valores observados.

[‡]Dos pacientes aleatorizados a Xyrem no completaron las evaluaciones de la CGIc y fueron excluidos del análisis.

[§]Valor de p de la prueba de la χ^2 de Pearson.

14.3 Hipersomnia Idiopática (HI) en Adultos

La eficacia de XYWAV para el tratamiento de la HI en pacientes adultos como régimen de una o dos veces por noche se estableció en un estudio a doble ciego, controlado con un placebo, de retiro aleatorizado (Estudio 2, NCT03533114). El Estudio 2 consistió en un período mínimo de 10 semanas de ajuste de dosis y optimización del tratamiento abierto (OL OTTP), (con hasta 4 semanas adicionales) para permitir una dosis y un régimen óptimamente eficaces y tolerables, seguido de un período de dosis estable (SDP) de 2 semanas, un período de retiro aleatorizado doble ciego (DB RWP) de 2 semanas, y un periodo de extensión de seguridad abierto (OLE) de 24 semanas.

En el Estudio 2, se inscribieron 154 pacientes con hipersomnia idiopática, de 19 a 75 años. De los 154 pacientes, 115 fueron evaluables para los datos de eficacia y fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para continuar el tratamiento con XYWAV o un placebo en el DB RWP de 2 semanas. En la población de seguridad, en general, la mediana de edad fue de 39 años (rango: de 19 a 75). Al inicio del estudio, el 2 % de los pacientes solo tomaba Xyrem, el 4 % tomaba Xyrem y un estimulante o fármaco de alerta adicional, el 54 % no tomaba Xyrem pero sí un estimulante o fármaco de alerta, y el 41 % no había recibido tratamiento. Se permitieron los estimulantes del SNC al ingreso, y aproximadamente el 57 % de los pacientes siguieron tomando una dosis estable del estimulante durante el SDP y el DB RWP.

La mayoría de los participantes eran mujeres (71 %) y la mayoría eran de raza blanca (81 %) y no hispanos ni latinos (79 %).

El régimen de administración de dosis de XYWAV se inició a criterio del investigador de acuerdo con la presentación clínica. Los pacientes fueron considerados para XYWAV una vez por noche si informaban dificultad para despertarse como resultado de la inercia del sueño o de un largo tiempo de sueño. Se consideró que los pacientes debían recibir una dosis dos veces por noche si informaban alteraciones del sueño nocturno o dificultades para mantenerlo. Para los regímenes de dos veces por noche, las dosis se dividieron en partes iguales o desiguales, administrándose la primera dosis al acostarse y la segunda entre 2.5 y 4 horas más tarde.

En función de la respuesta clínica durante el OTTP, se permitió a los investigadores cambiar a los pacientes entre regímenes de administración de dos veces por noche y una vez por noche. Cuando se cambió a los pacientes de un régimen de administración de dosis de dos veces por noche a uno de una vez por noche, la dosis total por noche fue inicialmente la misma que la primera dosis del régimen de administración de dosis de dos veces por noche. Cuando se cambió a los pacientes de un régimen de administración de dosis de una vez por noche a uno de dos veces por noche, la dosis total por noche no fue más de 1.5 g más alta que la dosis actual, dividida en dos dosis.

Al inicio del DB RWP, el 23 % (27/115) de los pacientes estaban tomando XYWAV una vez por noche (mediana de la dosis nocturna de 4.5 g), y el 77 % (88/115) de los pacientes estaban tomando XYWAV dos veces por noche (mediana de la dosis nocturna de 7.5 g). No hubo diferencias significativas en las características demográficas, las características iniciales o la gravedad de la enfermedad entre los pacientes que recibieron XYWAV una vez por noche en comparación con dos veces por noche.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio en el puntaje de la Escala de somnolencia de Epworth (ESS), como medida de reducción en la EDS desde el final del SDP hasta el final del DB RWP. La ESS es un cuestionario autoinformado de 8 ítems mediante el cual los pacientes califican su probabilidad percibida de quedarse dormidos durante las actividades de la vida diaria habituales. Cada uno de los 8 ítems de la ESS se califica con 0 (nunca se quedaría dormido) a 3 (alta probabilidad de quedarse dormido), con una puntuación máxima de 24. Los criterios de valoración secundarios clave de la eficacia incluyeron la Impresión global del paciente con respecto al cambio (patient global impression of change, PGIC) y la Escala de gravedad de la hipersomnia idiopática (Idiopathic Hypersomnia Severity Scale, IHSS), ambos evaluados como un cambio desde el final del SDP hasta el final del DB RWP. La IHSS es un cuestionario autoinformado de 14 ítems que evalúa la gravedad de los síntomas de la HI de somnolencia excesiva, duración prolongada del sueño, deterioro cognitivo e inercia del sueño. Los puntajes totales pueden variar de 0 a 50, y los puntajes más altos indican una mayor gravedad o frecuencia de los síntomas.

Cambio en la ESS

Los pacientes del Estudio 2 que tomaban dosis estables de XYWAV y que fueron retirados del tratamiento con XYWAV y aleatorizados al placebo durante el DB RWP experimentaron un empeoramiento significativo en el puntaje de la ESS en comparación con los pacientes aleatorizados para continuar el tratamiento con XYWAV (p 0.0001) en todos los regímenes de administración de dosis (consulte la Tabla 9). Estos dos grupos de tratamiento tuvieron medianas de puntajes de la ESS comparables (placebo = 17; XYWAV = 16) al ingreso en el OTTP.

Tabla 9: Mediana del Cambio en la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS)

Puntaje De La ESS		
	Placebo (n = 59)	XYWAV (n = 56)
Fin del Inicio del SDP de 2 Semanas		
Mediana	5.0	6.5
Fin del DB RWP de 2 Semanas		
Mediana	14.0	7.0
Mediana del Cambio Desde el Final del SDP de 2 Semanas Hasta el Final del DB RWP de 2 Semanas		
Mediana	8.0	0.0
Valor de p	<0.0001	

SDP = período de dosis estable

DB RWP = período de retiro aleatorizado doble ciego

PGIC

Las calificaciones de la Impresión global del paciente con respecto al cambio (PGIC) mostraron que los pacientes aleatorizados al placebo experimentaron un empeoramiento de los síntomas de hipersomnia idiopática en general en comparación con los pacientes aleatorizados a XYWAV (Tabla 10). El porcentaje de pacientes con puntajes de PGIC de empeoramiento para la HI en general (definidos como puntajes de Mínimamente, Mucho peor o Muchísimo peor) fue

mayor en los pacientes que recibieron placebo (88.1 %) en comparación con los pacientes que recibieron XYWAV (21.4 %) ($p<0.0001$).

Tabla 10: PGIC* al Final del DB RWP†

	PGIC* de la HI en General	
Empeoramiento, %‡†	Placebo (n = 59) n (%)	XYWAV (n = 56) n (%)
Proporción de empeoramiento (mínimamente, mucho peor o muchísimo peor)	52 (88.1)	12 (21.4)
Valor de p	<0.0001	n/c

*La PGIC es una escala de 7 puntos informada por el paciente mediante la cual los pacientes calificaron su cambio de síntomas de “muchísimo mejor” a “muchísimo peor”.

†DB RWP = período de retiro aleatorizado doble ciego

‡Al final del DB RWP/visita de finalización anticipada, los pacientes calificaron el cambio en su afección desde el final del período de dosis estable abierto.

IHSS

Al final del DB RWP, los pacientes aleatorizados al placebo experimentaron un empeoramiento en el puntaje total de la IHSS, en comparación con los pacientes aleatorizados a XYWAV (p <0.0001) (consulte la Tabla 11). Estos dos grupos de tratamiento tenían puntajes medios en la IHSS comparables (Placebo = 33; XYWAV = 33) al ingreso en el OTTP.

Tabla 11: Mediana de Cambios en el Puntaje Total de la IHSS

Puntaje Total		
	Placebo (n = 59)	XYWAV (n = 56)
Fin del Inicio del SDP de 2 Semanas		
Mediana	14.0	14.0
Fin del DB RWP de 2 Semanas		
Mediana	29.0	16.0
Mediana del Cambio desde el Final del SDP de 2 Semanas Hasta el Final del DB RWP de 2 Semanas		
Mediana	14.0	0.0
Valor de p	<0.0001	

SDP = período de dosis estable

DB RWP = período de retiro aleatorizado doble ciego

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Cómo Se Suministra

XYWAV es una solución oral transparente a ligeramente opalescente. Cada receta incluye al menos un frasco de XYWAV con adaptador de frasco prensado, un dispositivo de medición oral (jeringa plástica) y una Guía del medicamento. La farmacia proporciona dos envases dispensadores vacíos con tapas a prueba de niños con cada envío de XYWAV.

Cada frasco ámbar contiene solución oral de XYWAV a una concentración de 0.5 g/ml y tiene una tapa a prueba de niños.

Un frasco de 180 ml: NDC 68727-150-01

16.2 Almacenamiento

Mantener fuera del alcance de los niños.

XYWAV debe almacenarse entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); se permiten variaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) (consulte Temperatura ambiente controlada según la USP).

Distribuir en envases herméticos.

Las soluciones preparadas después de la dilución deben consumirse en un plazo de 24 horas.

16.3 Manipulación y Eliminación

XYWAV es un fármaco del Lista III en virtud de la Ley de Sustancias Controladas. XYWAV debe manejarse de acuerdo con las reglamentaciones estatales y federales. Es seguro desechar XYWAV por el sistema de cloacas sanitarias.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconsejar al paciente o cuidador que lean la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Depresión del Sistema Nervioso Central

Informar a los pacientes o cuidadores que XYWAV puede causar depresión del sistema nervioso central, que incluye depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, síncope y muerte. Indicar a los pacientes que no participen en actividades que requieran un estado de alerta mental o coordinación motora, incluida la operación de maquinaria peligrosa, hasta al menos 6 horas después de tomar XYWAV. Indicar a los pacientes o a sus cuidadores que informen a sus proveedores de atención médica sobre todos los medicamentos que reciben [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Abuso y Uso Indebido

Informar a los pacientes o cuidadores que el ingrediente activo de XYWAV es gamma-hidroxibutirato (GHB), que se asocia con reacciones adversas graves con el uso y abuso ilícito [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Programa de REMS de XYWAV y XYREM

XYWAV solo está disponible a través de un programa restringido llamado Programa de REMS de XYWAV y XYREM [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]. Informar al paciente o cuidador sobre los siguientes requisitos destacados:

- XYWAV es entregado únicamente por la farmacia central
- XYWAV se entregará y enviará únicamente a los pacientes inscritos en el Programa de REMS de XYWAV y XYREM

XYWAV solo está disponible en la farmacia central que participa en el programa. Por lo tanto, proporcione a los pacientes o cuidadores el número de teléfono y el sitio web para obtener información sobre cómo obtener el medicamento.

Alcohol o Hipnóticos Sedantes

Advertir a los pacientes o cuidadores que el alcohol y otros hipnóticos sedantes no deben tomarse con XYWAV [*consulte Contraindicaciones (4)*].

Sedación

Informar a los pacientes o cuidadores que es probable que el paciente se duerma rápidamente después de tomar XYWAV (a menudo en 5 minutos y generalmente en 15 minutos), pero el tiempo que tarda en dormirse puede variar de una noche a otra. La aparición repentina del sueño, incluso en posición de pie o al levantarse de la cama, ha provocado caídas

complicadas con lesiones, que en algunos casos han requerido hospitalización [*consulte Reacciones adversas (6.2)*]. Indicar a los pacientes o cuidadores que el paciente debe permanecer en cama después de tomar cada dosis. Indicar a los pacientes o cuidadores que el paciente no debe tomar una dosis nocturna posterior hasta al menos 2.5 a 4 horas después de la dosis anterior [*consulte Dosis y administración (2.4)*].

Instrucciones de Administración

Informar a los pacientes que deben tomar XYWAV al menos 2 horas después de comer. Informar a los pacientes o cuidadores de los pacientes que toman XYWAV dos veces por noche que la dosis total de XYWAV por la noche se divide en dos dosis [*consulte Dosis y administración (2.4)*].

Informar a los pacientes si su dosis nocturna requiere múltiples extracciones. Indicar a los pacientes cómo realizar las extracciones del frasco.

Depresión Respiratoria y Trastornos Respiratorios Durante el Sueño

Informar a los pacientes que XYWAV puede afectar el impulso respiratorio, especialmente en pacientes con función respiratoria comprometida, y puede causar apnea [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Depresión y Tendencias Suicidas

Indicar a los pacientes o cuidadores que se comuniquen con un proveedor de atención médica de inmediato si el paciente desarrolla estado de ánimo deprimido, disminución marcada del interés o el placer en las actividades habituales, cambio significativo en el peso o el apetito, agitación o retraso psicomotor, aumento de la fatiga, sensación de culpa o falta de valor, lentitud en el pensamiento o alteración de la concentración, o ideas de suicidio [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Otras Reacciones Adversas Psiquiátricas o Conductuales

Informar a los pacientes o cuidadores que XYWAV puede causar reacciones adversas conductuales o psiquiátricas, incluidas confusión, ansiedad y psicosis. Indicar que notifiquen a su proveedor de atención médica si se presenta alguno de estos tipos de síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Sonambulismo

Indicar a los pacientes o cuidadores que XYWAV se ha asociado con sonambulismo y otros comportamientos durante el sueño, y que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si esto ocurre [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Distribuido por:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, California 94306

Protegido por las patentes estadounidenses n.º 8,591,922; 8,772,306; 8,901,173; 9,050,302; 9,132,107; 9,486,426; 9,555,017; 10,195,168; 10,213,400; 10,675,258; 10,864,181; 11,253,494; 11,554,102; y 11,426,373.

GUÍA DEL MEDICAMENTO XYWAV® (ZYE wave) (oxibatos de calcio, magnesio, potasio y sodio) Solución oral, CIII
Lea atentamente esta Guía del medicamento antes de que usted o su hijo comiencen a tomar XYWAV y cada vez que usted o su hijo obtengan una renovación. Es posible que haya información nueva. Esta información no reemplaza la conversación con su médico sobre su afección médica o tratamiento o los de su hijo.
¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre XYWAV? - XYWAV es un depresor del sistema nervioso central (SNC). Tomar XYWAV con otros depresores del SNC, como medicamentos utilizados para que usted o su hijo duerman, incluidos analgésicos opioides, benzodiazepinas, antidepresivos sedantes, antipsicóticos, medicamentos antiepilépticos sedantes, anestésicos generales, relajantes musculares, alcohol o drogas ilícitas, puede causar problemas médicos graves, incluidos: - dificultad para respirar (depresión respiratoria) - hipotensión (presión arterial baja) - cambios en el estado de alerta (somnia) - desmayo (síncope) - muerte Pregúntele a su médico si no está seguro de si está tomando, o si su hijo está tomando, uno de los medicamentos mencionados anteriormente. - XYWAV es una sustancia controlada federal (CIII). El ingrediente activo de XYWAV es una forma de gammahidroxibutirato (GHB) que también es una sustancia controlada (CI) federal. El abuso de GHB ilegal, ya sea solo o con otros depresores del SNC, puede causar problemas médicos graves, incluidos: - convulsiones - dificultad para respirar (depresión respiratoria) - cambios en el estado de alerta (somnia) - coma - muerte Llame a su médico de inmediato si usted o su hijo presentan alguno de estos efectos secundarios graves. - Cualquier persona que tome XYWAV no debe hacer nada que requiera que esté completamente despierta o que sea peligroso, como conducir un automóvil, usar maquinaria pesada o volar un avión, hasta al menos 6 horas después de tomar XYWAV. Esas actividades no deben realizarse hasta que sepa de qué manera XYWAV los afecta a usted o a su hijo. - Mantenga XYWAV en un lugar seguro para evitar el abuso y el uso indebido. Vender o regalar XYWAV puede hacerles daño a otras personas y es ilegal. Informe a su médico si alguna vez ha abusado o ha dependido del alcohol, de medicamentos recetados o de drogas ilegales. - Debido al riesgo de la depresión del SNC, al abuso y al uso indebido, XYWAV solo se encuentra disponible con receta y se abastece a través de la farmacia central del Programa de REMS de XYWAV y XYREM. Usted o su hijo deben estar inscritos en el Programa de REMS de XYWAV y XYREM para recibir XYWAV. Para obtener información sobre cómo recibir XYWAV, visite www.XYWAVXYREMRMS.com. Antes de que usted o su hijo reciban XYWAV, su médico o farmacéutico se asegurarán de que comprendan cómo tomar XYWAV de manera segura y eficaz. Si tiene alguna pregunta acerca de XYWAV, consulte a su médico o llame al Programa de REMS de XYWAV y XYREM al 1-866-997-3688.
¿Qué es XYWAV? XYWAV es un medicamento recetado que se usa para tratar: - los siguientes síntomas en personas de 7 años o más con narcolepsia: - aparición repentina de músculos débiles o paralizados (cataplexia); o - somnia diurna excesiva (EDS). - hipersomnia idiopática (HI) en adultos Se desconoce si XYWAV es seguro y eficaz en niños menores de 7 años con narcolepsia. Se desconoce si XYWAV es seguro y eficaz en niños con HI.
No tomen XYWAV si usted o su hijo: - Utilizan otros medicamentos o sedantes para dormir (medicamentos que provocan sueño). - Beben alcohol. - Tienen un problema poco frecuente llamado “deficiencia de succínico semialdehído deshidrogenasa”.

Antes de tomar XYWAV, informe a su médico sobre todas las afecciones médicas, incluso si usted o su hijo:

- Tienen antecedentes de abuso de drogas.
- Tienen períodos cortos de ausencia de respiración mientras duermen (apnea del sueño).
- Tienen problemas para respirar o tienen problemas pulmonares. Es posible que usted o su hijo tengan más probabilidades de tener graves problemas respiratorios cuando toman XYWAV.
- Tienen o tuvieron depresión o han intentado autolesionarse. Es recomendable que observen a usted o a su hijo detenidamente para determinar si hay síntomas nuevos de depresión.
- Tienen o tuvieron comportamientos u otros problemas psiquiátricos, como:

○ ansiedad	○ percepción visual o auditiva de cosas irreales (alucinaciones)
○ sensación de mayor desconfianza (paranoia)	○ estar fuera de contacto con la realidad (psicosis)
○ actuar de manera agresiva	○ agitación

- tiene problemas hepáticos
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si XYWAV puede dañar a un bebé en gestación.
- está amamantando o planea amamantar. XYWAV pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si usted o su hijo tomarán XYWAV o si amamantarán.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma o que su hijo toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

En especial, informe a su médico si usted o su hijo toman otros medicamentos para ayudarlos a usted o a su hijo a dormir (sedantes). Conozca los medicamentos que toman usted o su hijo. Tenga una lista de estos para mostrarles a su médico y farmacéutico cuando usted o su hijo comiencen con un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar o administrar XYWAV?

- Lea las **Instrucciones de uso** al final de esta Guía del medicamento para obtener instrucciones detalladas sobre cómo tomar XYWAV.
- Tome o administre XYWAV exactamente como su médico le indique. Su médico puede cambiar la dosis o la rutina de administración si es necesario.
- Espere al menos 2 horas después de comer antes de tomar o administrar XYWAV.
- XYWAV puede causar dependencia física y ansias de tomar el medicamento cuando no se toma según las indicaciones.
- Nunca cambie la dosis sin hablar con su médico.
- XYWAV puede causar sueño muy rápidamente sin sentir somnolencia. Algunas personas se quedan dormidas en un lapso de 5 minutos y la mayoría se duerme en un lapso de 15 minutos. El tiempo que tarda en dormirse puede ser diferente de una noche a otra.
- Permanecer dormido rápidamente, incluso mientras está de pie o cuando se levanta de la cama, ha provocado caídas con lesiones que han requerido la hospitalización de algunas personas.
- XYWAV se puede tomar 1 vez o 2 veces por la noche, según las indicaciones de su médico.
- **Si a usted o a su hijo se les ha recetado XYWAV 2 veces por la noche:** divida la dosis total por la noche en 2 dosis que deben tomarse a la hora de acostarse y 2 ½ a 4 horas después.
 - **Adultos:** tome la primera dosis de XYWAV a la hora de irse a dormir mientras esté en la cama y recuéstese de inmediato. Tome la segunda dosis de XYWAV de 2 ½ a 4 horas después de la primera dosis de XYWAV. Es posible que desee configurar un reloj alarma para asegurarse de que se despierta para tomar la segunda dosis de XYWAV. Debe permanecer en la cama después de tomar la primera y la segunda dosis de XYWAV.
 - **Niños:** administre la primera dosis de XYWAV a la hora de acostarse o después de un período inicial de sueño, mientras su hijo está en la cama y pídale que se recueste de inmediato. Proporcione la segunda dosis de XYWAV de 2 ½ a 4 horas después de la primera dosis de XYWAV. Es posible que desee configurar un reloj alarma para asegurarse de que se despierta para administrar la segunda dosis de XYWAV. El niño debe permanecer en la cama después de tomar la primera y la segunda dosis de XYWAV.
 - Si omite o su hijo omite la segunda dosis de XYWAV, omita esa dosis y no tome ni vuelva a administrar XYWAV hasta la noche siguiente. Nunca tome ni administre 2 dosis de XYWAV de 1 sola vez.
- **Si le han recetado XYWAV 1 vez por la noche:** Tome su dosis de XYWAV a la hora de irse a dormir mientras está en la cama y recuéstese de inmediato. Debe permanecer en la cama después de tomar XYWAV.
- Si usted o su hijo toman demasiado XYWAV, llame a su médico o diríjase a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de XYWAV?

XYWAV puede causar efectos secundarios graves, como los siguientes:

- **Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre XYWAV?”**
- **Problemas respiratorios, que incluyen:**
 - respiración más lenta
 - dificultad para respirar
 - períodos cortos de ausencia de respiración mientras duerme (apnea del sueño). Las personas que ya tienen problemas respiratorios o pulmonares tienen una mayor probabilidad de presentar problemas respiratorios cuando toman XYWAV.
- **Problemas de salud mental, que incluyen:**
 - confusión
 - percepción visual o auditiva de cosas irreales (alucinaciones)
 - pensamientos inusuales o perturbadores (pensamiento anormal)
 - sensación de ansiedad o alteración
 - depresión
 - pensamientos o intentos suicidas
 - mayor cansancio
 - sentimiento de culpa o falta de valor
 - dificultad para concentrarse

Llame a su médico de inmediato si usted o su hijo tienen síntomas de problemas de salud mental o un cambio en el peso o el apetito.

- **Sonambulismo.** El sonambulismo puede provocar lesiones. Llame a su médico si usted o su hijo comienzan a tener sonambulismo. Su médico debe controlarlos a usted o a su hijo.

Los efectos secundarios más frecuentes de XYWAV en adultos con narcolepsia o HI incluyen los siguientes:

- | | |
|---------------------------------------|--|
| • náuseas | • boca seca |
| • dolor de cabeza | • parasomnia (un trastorno del sueño que puede incluir sueños anormales, sueño anormal con movimientos rápidos de los ojos (MRO), parálisis del sueño, conversación sobre el sueño, terror del sueño, trastorno alimenticio relacionado con el sueño, caminar dormido y otros eventos anormales relacionados con el sueño) |
| • mareos | • somnolencia |
| • ansiedad | • fatiga |
| • insomnio | • temblores |
| • disminución del apetito | |
| • sudoración excesiva (hiperhidrosis) | |
| • vómitos | |
| • diarrea | |

Los efectos secundarios más frecuentes de XYREM (que también contiene oxibato como XYWAV) en niños incluyen los siguientes:

- | | |
|-------------------|---------------------------|
| • náuseas | • pérdida de peso |
| • mojar la cama | • disminución del apetito |
| • vómitos | • mareos |
| • dolor de cabeza | • sonambulismo |

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de XYWAV. **Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088.**

¿Cómo debo almacenar XYWAV?

- Almacene XYWAV en el frasco original antes de mezclarlo con agua. Después de mezclar con agua, almacene XYWAV en los envases dispensadores con tapas de seguridad para niños proporcionados por la farmacia.
- Almacene XYWAV a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).
- La solución XYWAV preparada después de mezclarla con agua debe tomarse dentro de las 24 horas.
- Cuando haya terminado de usar un frasco de XYWAV:
 - vacíe cualquier XYWAV no utilizado por el desagüe del lavabo;
 - tache la etiqueta del frasco de XYWAV con un marcador;
 - coloque el frasco de XYWAV vacío en la basura.

XYWAV viene en un envase de seguridad para niños.

Mantenga XYWAV y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños y las mascotas.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de XYWAV.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para fines distintos de los enumerados en una Guía del medicamento. No utilice XYWAV para una afección para la cual no se le recetó. No administre XYWAV a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas. Puede causarles daño. Puede pedirles a su farmacéutico o médico información sobre XYWAV escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de XYWAV?

Principios activos: oxibato de calcio, oxibato de magnesio, oxibato de potasio y oxibato de sodio (gammahidroxibutirato [GHB]).

Ingredientes inactivos: agua purificada y sucralosa

Distribuido por:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Palo Alto, California 94306

Para obtener más información, visite www.XYWAVXYREMREMS.com o llame al Programa de REMS de XYWAV y XYREM al 1-866-997-3688.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la FDA de los EE. UU.

Revisada: 7/2025

INSTRUCCIONES DE USO
XYWAV® (ZYE wave)
(oxibatos de calcio, magnesio, potasio y sodio)
Solución oral, CIII

Estas Instrucciones de uso contienen información sobre cómo tomar XYWAV. Lea atentamente estas Instrucciones de uso antes de que usted (o su hijo) comience a tomar XYWAV y cada vez que usted (o su hijo) obtenga una renovación. Es posible que haya información nueva. Esta información no reemplaza la conversación con su médico sobre su afección médica o tratamiento (o el de su hijo).

Información importante:

- **Su médico y farmacéutico le darán instrucciones para tomar XYWAV 2 veces por la noche o 1 vez por la noche.**
 - **Durante 2 veces por la noche, deberá dividir su dosis de XYWAV recetada (o la de su hijo) en 2 envases dispensadores separados para mezclar.**
 - **Durante 1 vez por la noche, usará la jeringa de dosificación para extraer su dosis recetada de XYWAV y vaciar la dosis en 1 envase dispensador para mezclar. Solo necesitará 1 envase dispensador para preparar su dosis.**
- **Usted (o su hijo) debe tomar XYWAV mientras esté en la cama. Acuéstese inmediatamente después de tomar XYWAV y permanezca en la cama después.**
- **Deberá mezclar XYWAV con agua antes de tomar o administrar la dosis a su hijo.**
- **Almacene de manera segura las dosis preparadas de XYWAV y tómelas dentro de las 24 horas posteriores a la mezcla. Si la dosis preparada no se tomó dentro de este período, deseche la mezcla. Consulte la sección “Desecho (eliminación) de XYWAV” a continuación para obtener instrucciones sobre cómo desechar XYWAV de manera segura.**
- **Los envases dispensadores se pueden enjuagar con agua y vaciar en el desagüe del lavabo.**

Suministros que necesitará para mezclar y tomar (o darle a su hijo) XYWAV. Consulte la Figura A:

- Frasco de medicamento XYWAV
- Jeringa de dosificación para medir y administrar la dosis de XYWAV
- Vaso de medición que puede medir aproximadamente $\frac{1}{4}$ de taza de agua (no se proporciona con el envío de XYWAV)
- 1 o 2 envases dispensadores **vacíos** con tapas de seguridad para niños para mezclar, almacenar y tomar las dosis de XYWAV
- Alarma si toma XYWAV 2 veces por la noche (no se muestra)
- Guía del medicamento



(El formato puede variar)

Figura A

Nota: Si a usted o a su hijo se les receta XYWAV 2 veces por la noche, consulte las instrucciones para la administración de dosis 2 veces por la noche. Si le recetan XYWAV 1 vez por la noche, consulte las instrucciones para la administración de dosis 1 vez por la noche.

Administración 2 veces por la noche

Paso 1. Preparación

- Saque el frasco de XYWAV, la jeringa y los envases dispensadores de la caja de envío.
- Saque la jeringa del envoltorio de plástico. Use únicamente la jeringa proporcionada con la receta de XYWAV.
- Llene un vaso dosificador (no proporcionado) con aproximadamente $\frac{1}{4}$ de taza de agua disponible para mezclar su dosis (o la dosis de su hijo).

- **Asegúrese de que los envases dispensadores estén vacíos.**
- Abra ambos envases dispensadores presionando la pestaña situada debajo de la tapa y girando en sentido contrario a las agujas del reloj (hacia la izquierda). Consulte la Figura B.

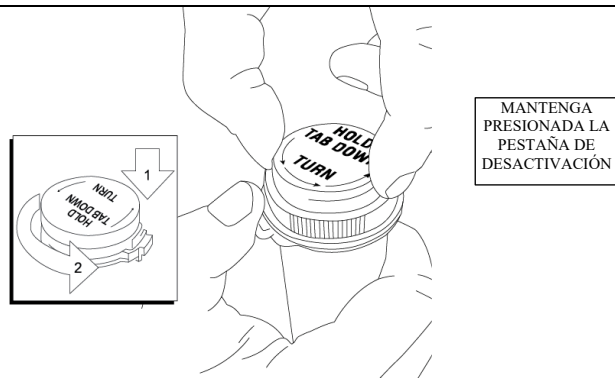


Figura B

- Retire el precinto de seguridad tirando de las perforaciones y luego retire la tapa de seguridad para niños del frasco de XYWAV presionando hacia abajo mientras gira la tapa en sentido contrario a las agujas del reloj. Consulte la Figura C.

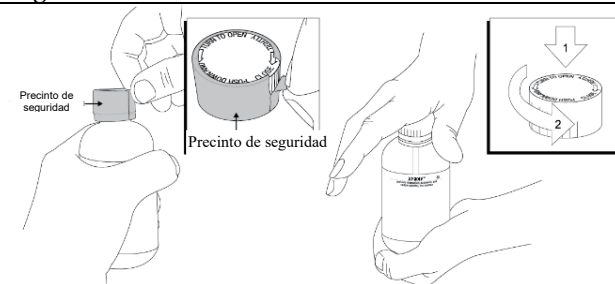


Figura C

Paso 2. Prepare la primera dosis de XYWAV (preparar antes de acostarse)

Coloque el frasco de XYWAV sobre una superficie dura y plana, y sosténgalo con una mano. Presione con firmeza la jeringa para introducirla en el orificio central del frasco con la otra mano. Consulte la Figura D.

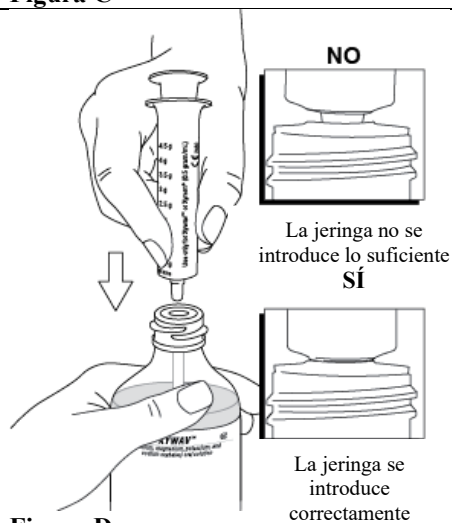


Figura D

Tire del émbolo hasta que el medicamento fluya dentro de la jeringa y el nivel del líquido esté alineado con la marca de la jeringa que coincida con su dosis o la dosis de su hijo. Consulte la Figura E.

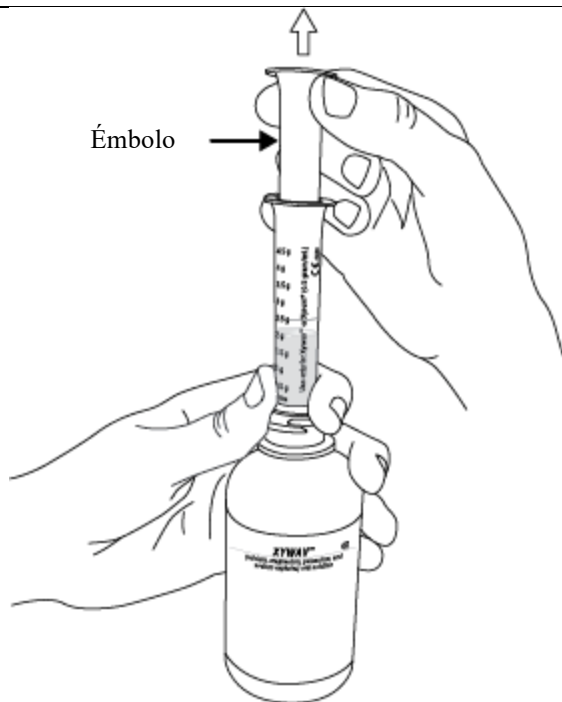


Figura E

Nota: El medicamento XYWAV no ingresará en la jeringa a menos que mantenga el frasco en posición vertical.

La Figura F muestra un ejemplo de extracción de una dosis de 2.25 g de XYWAV. La Figura G muestra un ejemplo de si se forma un espacio de aire al extraer el medicamento.

Nota: Si se forma un espacio de aire entre el émbolo y el líquido al extraer el medicamento, alinee el nivel del líquido con la marca en la jeringa que coincida con su dosis (o la dosis de su hijo). Consulte la Figura G.

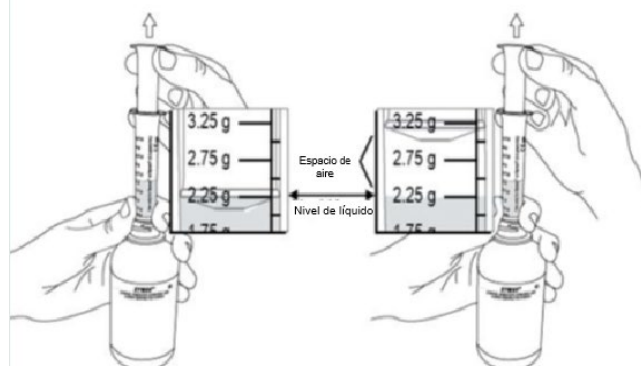


Figura F

Figura G

- Después de extraer la primera dosis dividida, retire la jeringa de la abertura del frasco de XYWAV.
- Vacíe todo el medicamento de la jeringa en uno de los envases dispensadores **vacíos** proporcionados presionando el émbolo hasta que se detenga. Consulte la Figura H.

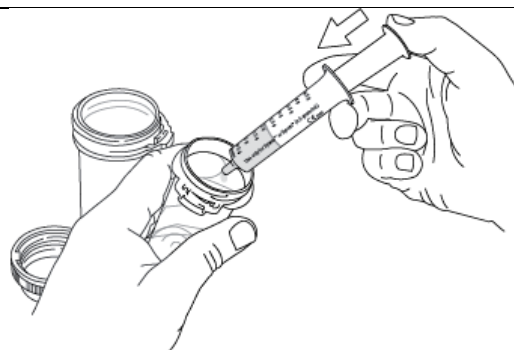
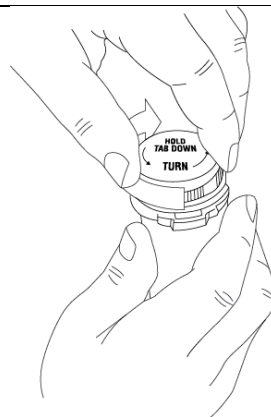


Figura H

- Con un vaso dosificador, vierta aproximadamente $\frac{1}{4}$ de taza de agua en el envase dispensador. **Tenga cuidado de agregar solo agua al envase dispensador y no más XYWAV.**
- **Todos los frascos enviados de XYWAV contienen el medicamento concentrado. El envío no incluye agua para mezclar el medicamento.**
- Después de mezclar el medicamento y el agua en el envase dispensador proporcionado, coloque la tapa de seguridad para niños en el envase dispensador lleno y gire la tapa en el sentido de las agujas del reloj (hacia la derecha) hasta que cierre y se trabe en su posición de seguridad para niños. Consulte la Figura I.
- Precaución: la tapa del envase dispensador es reversible con un lado que no es de seguridad para niños. Consulte la Figura J. Asegúrese de que el lado de la tapa de seguridad para niños se use para evitar el acceso al medicamento por parte de los niños.



MANTENGA
PRESIONADA LA
PESTAÑA DE
DESACTIVACIÓN

La tapa se muestra en posición a prueba de niños.

Figura I



Nota: No coloque la tapa en el envase en una posición que no sea de seguridad para niños, como se muestra.

Figura J

Paso 3. Prepare la segunda dosis de XYWAV (preparar antes de acostarse)

- Repita el Paso 2 extrayendo la cantidad de medicamento recetado para su segunda dosis (o la de su hijo):
 - Vacíe la jeringa en el segundo envase dispensador.
 - Agregue aproximadamente $\frac{1}{4}$ de taza de agua.
 - Cierre el envase dispensador.

Paso 4. Almacene las dosis preparadas de XYWAV

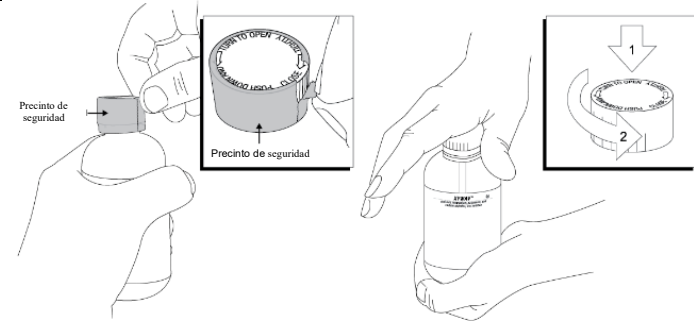
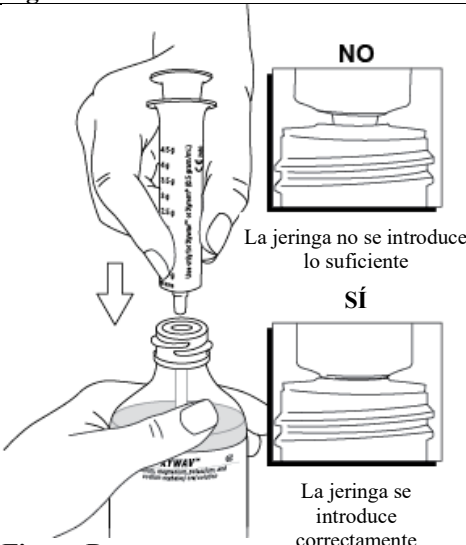
- Vuelva a colocar la tapa en el frasco de XYWAV y guarde el frasco de XYWAV junto con ambas dosis preparadas en un lugar seguro. Guárdelos en un lugar cerrado con llave si es necesario.
- Mantenga el frasco de XYWAV junto con ambas dosis preparadas de XYWAV fuera del alcance de los niños y las mascotas.
- Enjuague la jeringa con agua y rocíe el líquido en el drenaje del lavabo presionando el émbolo hasta que se detenga.

Paso 5. Tome o administre la primera dosis de XYWAV

- Mientras está en la cama, y antes de tomar (o administrar) la primera dosis de XYWAV, coloque la segunda dosis de XYWAV en un lugar seguro. Los cuidadores deben asegurarse de que todas las dosis de XYWAV se mantengan en un lugar seguro hasta que se administren. Es posible que desee configurar un reloj alarma para 2 ½ a 4 horas después para asegurarse de que se despierta para tomar (o administrar) la segunda dosis.
- Cuando llegue el momento de tomar (o administrar) la primera dosis de XYWAV, retire la tapa del envase dispensador presionando hacia abajo la pestaña de bloqueo de seguridad para niños y gire la tapa en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Beba (o haga que su hijo beba) la primera dosis entera de XYWAV mientras está sentado en la cama. Vuelva a colocar la tapa en el primer envase dispensador e inmediatamente acuéstese a dormir (o haga que su hijo se acueste a dormir).
- Usted (o su hijo) debería dormirse pronto. Algunas personas se quedan dormidas en un lapso de 5 minutos y la mayoría se duerme en un lapso de 15 minutos. Algunos pacientes tardan menos tiempo en quedarse dormidos y otros tardan más. El tiempo que usted (o su hijo) tarda en dormirse puede ser diferente de una noche a otra.

Paso 6. Tome o administre la segunda dosis de XYWAV

- Cuando se despierte 2 ½ a 4 horas después para su segunda dosis de XYWAV (o la de su hijo), quite la tapa del segundo envase dispensador.
- Si usted (o su hijo) se despierta antes de la alarma, y han transcurrido al menos 2 ½ horas desde la primera dosis de XYWAV, apague la alarma y tome (o dé a su hijo) la segunda dosis de XYWAV.
- Beba (o pida a su hijo que beba) la segunda dosis entera de XYWAV mientras está sentado en la cama. Vuelva a colocar la tapa en el segundo envase dispensador e inmediatamente acuéstese (o haga que su hijo se acueste) para continuar durmiendo.

1 dosis nocturna para uso en adultos con hipersomnia idiopática	
Paso 1. Preparación - Saque el frasco de XYWAV, la jeringa y 1 envase dispensador de la caja de envío. - Saque la jeringa del envoltorio de plástico. Use únicamente la jeringa proporcionada con la receta de XYWAV. - Llene una taza dosificadora (no proporcionada) con aproximadamente $\frac{1}{4}$ de taza de agua disponible para mezclar con su dosis.	
Asegúrese de que el envase dispensador esté vacío. - Abra el dispensador presionando la pestaña situada bajo la tapa y girando en sentido contrario a las agujas del reloj (hacia la izquierda). Consulte la Figura B.	 Figura B
Retire el precinto de seguridad tirando de las perforaciones y luego retire la tapa de seguridad para niños del frasco de XYWAV presionando hacia abajo mientras gira la tapa en sentido contrario a las agujas del reloj. Consulte la Figura C.	 Figura C
Paso 2. Preparar la dosis de XYWAV (preparar antes de acostarse) Coloque el frasco de XYWAV sobre una superficie dura y plana, y sosténgalo con una mano. Presione con firmeza la jeringa para introducirla en el orificio central del frasco con la otra mano. Consulte la Figura D.	 Figura D

Tire del émbolo hasta que el medicamento fluya hacia la jeringa y el nivel del líquido esté alineado con la marca de la jeringa que coincida con la dosis. Es posible que deba extraer el medicamento por segunda vez para compensar su dosis recetada total.

Consulte la Figura E.

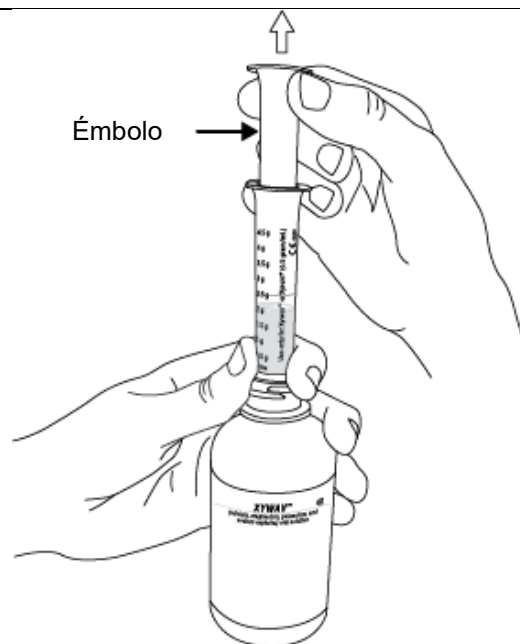


Figura E

Nota: El medicamento XYWAV no ingresará en la jeringa a menos que mantenga el frasco en posición vertical.

La Figura F muestra un ejemplo de extracción de 2.25 g de XYWAV. La Figura G muestra un ejemplo de si se forma un espacio de aire al extraer el medicamento.

Nota: Si se forma un espacio de aire entre el émbolo y el líquido al extraer el medicamento, alinee el nivel del líquido con la marca en la jeringa que coincida con la dosis. Consulte la Figura G.

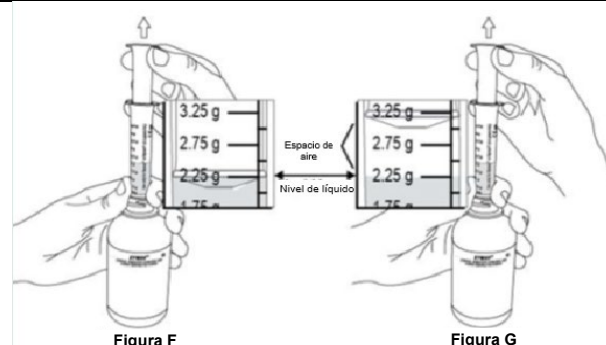


Figura F

Figura G

Después de extraer el medicamento, retire la jeringa de la abertura del frasco de XYWAV.

Vacíe todo el medicamento de la jeringa en un solo envase dispensador **vacío** que se proporciona presionando el émbolo hasta que se detenga. Consulte la Figura H.

Para las dosis que requieran 2 extracciones del frasco de XYWAV, vacíe la segunda extracción en el mismo envase dispensador.

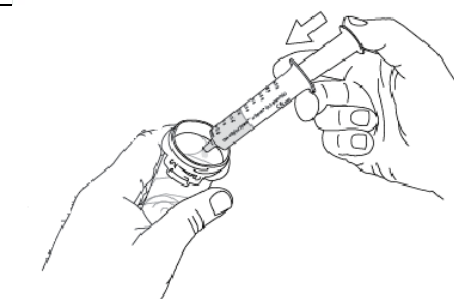
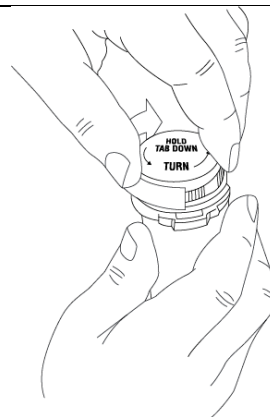


Figura H

- Después de terminar de agregar su dosis de XYWAV al envase dispensador, use un vaso medidor para verter aproximadamente ¼ de taza de agua en el envase dispensador. **Tenga cuidado de agregar solo agua al envase dispensador y no más XYWAV.**
- **Todos los frascos enviados de XYWAV contienen el medicamento concentrado. El envío no incluye agua para mezclar el medicamento.**
- Después de mezclar el medicamento y el agua en el envase dispensador proporcionado, coloque la tapa de seguridad para niños en el envase dispensador lleno y gire la tapa en el sentido de las agujas del reloj (hacia la derecha) hasta que cierre y se trabe en su posición de seguridad para niños. Consulte la Figura I.
- Precaución: la tapa del envase dispensador es reversible con un lado que no es de seguridad para niños. Consulte la Figura J. Asegúrese de que el lado de la tapa de seguridad para niños se use para evitar el acceso al medicamento por parte de los niños.



MANTENGA
PRESIONADA LA
PESTAÑA DE
DESACTIVACIÓN

La tapa se muestra en posición a prueba de niños.

Figura I



Nota: No coloque la tapa en el envase en una posición que no sea de seguridad para niños, como se muestra.

Figura J

Paso 3. Almacene la dosis preparada de XYWAV

- Vuelva a colocar la tapa en el frasco de XYWAV y guarde el frasco de XYWAV junto con la dosis preparada en un lugar seguro. Guárdelos en un lugar cerrado con llave si es necesario.
- Mantenga el frasco de XYWAV junto con la dosis preparada de XYWAV fuera del alcance de los niños y las mascotas.
- Enjuague la jeringa con agua y rocíe el líquido en el drenaje del lavabo presionando el émbolo hasta que se detenga.

Paso 4. Tome la dosis de XYWAV

- Asegúrese de que la dosis de XYWAV se mantenga en un lugar seguro hasta que se tome.
- Cuando llegue el momento de tomar la dosis de XYWAV, retire la tapa del envase dispensador presionando hacia abajo la pestaña de bloqueo de seguridad para niños y girando la tapa en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Beba la dosis entera de XYWAV mientras está sentado en la cama. Vuelva a colocar la tapa en el envase dispensador y acuéstese inmediatamente a dormir.
- Debe quedarse dormido pronto. Algunas personas se quedan dormidas en un lapso de 5 minutos y la mayoría se duerme en un lapso de 15 minutos. Algunos pacientes tardan menos tiempo en quedarse dormidos y otros tardan más. El tiempo que tarda en dormirse puede ser diferente de una noche a otra.

¿Cómo debo almacenar XYWAV?

- Almacene XYWAV en el frasco original antes de mezclarlo con agua. Después de mezclar, almacene XYWAV en los envases dispensadores proporcionados por la farmacia. La tapa del frasco original es de seguridad para niños. La tapa del envase dispensador es a prueba de niños solo cuando se utiliza el lado de la tapa de seguridad para niños.
- Almacene XYWAV a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).
- La solución XYWAV preparada después de mezclarla con agua debe tomarse en un plazo de 24 horas o vaciarse por el desagüe del lavabo.

Desechar (eliminar) XYWAV

- Cuando haya terminado de usar un frasco de XYWAV:
 - vacíe cualquier XYWAV no utilizado por el desagüe del lavabo;
 - tache la etiqueta en el frasco de XYWAV con un marcador (no proporcionado con el envío XYWAV);
 - coloque el frasco de XYWAV vacío en la basura.
- **Mantenga XYWAV y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños y las mascotas.**

Distribuido por:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, California 94306

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la FDA de los Estados Unidos.

Revisado: 7/2025

ENGLISH VERSION

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use XYWAV safely and effectively. See full prescribing information for XYWAV.

XYWAV® (calcium, magnesium, potassium, and sodium oxybates) oral solution, CIII

Initial U.S. Approval: 2002

WARNING: CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) DEPRESSION and ABUSE AND MISUSE.

See full prescribing information for complete boxed warning.

Central Nervous System Depression

- XYWAV is a CNS depressant, and respiratory depression can occur with XYWAV use (5.1, 5.4)

Abuse and Misuse

- The active moiety of XYWAV is oxybate or gamma-hydroxybutyrate (GHB). Abuse or misuse of illicit GHB is associated with CNS adverse reactions, including seizure, respiratory depression, decreased consciousness, coma, and death (5.2, 9.2)

XYWAV is available only through a restricted program called the XYWAV and XYREM REMS (5.3)

INDICATIONS AND USAGE

XYWAV is a central nervous system depressant indicated for the treatment of:

- Cataplexy or excessive daytime sleepiness (EDS) in patients 7 years of age and older with narcolepsy (1.1).
- Idiopathic Hypersomnia (IH) in adults (1.2).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

See Full Prescribing Information for complete dosing instructions (2.1-2.7).

Dosage for Adult Patients with Narcolepsy

- Initiate dosage at 4.5 g per night orally, divided into two doses (2.1).
- Titrate to effect in increments of up to 1.5 g per night per week (2.1).
- Recommended dosage range: 6 g to 9 g per night orally, divided into two doses (2.1).
- Doses may be divided equally or unequally and the first dose taken at bedtime and the second dose taken 2.5 to 4 hours later (2.1).

Dosage for Pediatric Patients with Narcolepsy (7 Years of Age and Older)

- The recommended starting dosage, titration regimen, and maximum total nightly dosage are based on body weight (2.2).

Dosage for Adult Patients with Idiopathic Hypersomnia

- XYWAV can be administered as a twice or once nightly regimen in adults (2.3).
- Twice nightly: Initiate dosage at 4.5 g or less per night orally, divided into two doses. Titrate to effect in increments of up to 1.5 g per night per week, up to 9 g total nightly dose (2.3).
- Once nightly: Initiate dosage at 3 g or less per night orally, as one dose. Titrate to effect in increments of up to 1.5 g per night per week, up to 6 g total nightly dose (2.3).

Important Administration Information

- Administer XYWAV at least 2 hours after eating (2.4).
- Prepare XYWAV prior to bedtime; dilute with approximately ¼ cup of water in pharmacy-provided containers (2.4).
- Take XYWAV while in bed and lie down after dosing (2.4).

For Patients Transitioning from Xyrem to XYWAV: Initiate at the same dose and regimen as Xyrem (gram for gram). Titrate as needed based on efficacy and tolerability (2.5).

Patients with Hepatic Impairment

Recommended starting dosage is one-half of the original dosage per night administered orally, divided into two doses (2.6).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Oral solution: 0.5 g/mL total salts (equivalent to 0.413 g/mL of oxybate) (3)

CONTRAINDICATIONS

- In combination with sedative hypnotics or alcohol (4)
- Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- CNS depression: Use caution when considering the concurrent use of XYWAV with other CNS depressants (5.1).
- Caution patients against hazardous activities requiring complete mental alertness or motor coordination within the first 6 hours of dosing or after first initiating treatment until certain that XYWAV does not affect them adversely (5.1).
- Depression and suicidality: Monitor patients for emergent or increased depression and suicidality (5.5).
- Confusion/Anxiety: Monitor for impaired motor/cognitive function (5.6).
- Parasomnias: Evaluate episodes of sleepwalking (5.7).

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions in adults with narcolepsy or IH (≥5%) were nausea, headache, dizziness, anxiety, insomnia, decreased appetite, hyperhidrosis, vomiting, diarrhea, dry mouth, parasomnia, somnolence, fatigue, and tremor (6.1).

In a pediatric study with sodium oxybate (same active moiety as XYWAV), the most common adverse reactions (≥5%) were nausea, enuresis, vomiting, headache, weight decreased, decreased appetite, dizziness, and sleepwalking (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Jazz Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-520-5568, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/Medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Concomitant use with divalproex sodium: An initial reduction in XYWAV dose of at least 20% is recommended (2.7, 7.2).

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1).
- Geriatric patients: Monitor for impaired motor and/or cognitive function when taking XYWAV (8.5).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 7/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*
WARNING: CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS)
DEPRESSION and ABUSE AND MISUSE

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Narcolepsy
- 1.2 Idiopathic Hypersomnia

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosing Information in Adult Patients with Narcolepsy
- 2.2 Dosing Information in Pediatric Patients with Narcolepsy
- 2.3 Dosing Information in Adult Patients with Idiopathic Hypersomnia (IH)
- 2.4 Important Administration Instructions for All Patients
- 2.5 Patients Transitioning from Xyrem to XYWAV
- 2.6 Dosage Modification in Patients with Hepatic Impairment
- 2.7 Dosage Adjustment with Co-administration of Divalproex Sodium

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Central Nervous System Depression
- 5.2 Abuse and Misuse
- 5.3 XYWAV and XYREM REMS
- 5.4 Respiratory Depression and Sleep-Disordered Breathing
- 5.5 Depression and Suicidality
- 5.6 Other Behavioral or Psychiatric Adverse Reactions
- 5.7 Parasomnias

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Alcohol, Sedative Hypnotics, and CNS Depressants
- 7.2 Divalproex Sodium

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

- 10.1 Human Experience
- 10.2 Signs and Symptoms
- 10.3 Recommended Treatment of Overdose
- 10.4 Poison Control Center

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Cataplexy and Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Adult Narcolepsy
- 14.2 Cataplexy and Excessive Daytime Sleepiness in Pediatric Narcolepsy
- 14.3 Idiopathic Hypersomnia (IH) in Adults

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage
- 16.3 Handling and Disposal

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CENTRAL NERVOUS SYSTEM DEPRESSION and ABUSE AND MISUSE.

- **Central Nervous System Depression**

XYWAV is a CNS depressant. Clinically significant respiratory depression and obtundation may occur in patients treated with XYWAV at recommended doses [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.4)]. Many patients who received XYWAV during clinical trials in narcolepsy and idiopathic hypersomnia were receiving central nervous system stimulants [see *Clinical Studies* (14.1, 14.2, 14.3)].

- **Abuse and Misuse**

The active moiety of XYWAV is oxybate or gamma-hydroxybutyrate (GHB). Abuse or misuse of illicit GHB, either alone or in combination with other CNS depressants, is associated with CNS adverse reactions, including seizure, respiratory depression, decreases in the level of consciousness, coma, and death [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Because of the risks of CNS depression and abuse and misuse, XYWAV is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the XYWAV and XYREM REMS [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Narcolepsy

XYWAV is indicated for the treatment of cataplexy or excessive daytime sleepiness (EDS) in patients 7 years of age and older with narcolepsy.

1.2 Idiopathic Hypersomnia

XYWAV is indicated for the treatment of idiopathic hypersomnia (IH) in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information in Adult Patients with Narcolepsy

The recommended starting dosage is 4.5 grams (g) per night administered orally, divided into two doses: 2.25 g at bedtime and 2.25 g taken 2.5 to 4 hours later (see Table 1). Increase the dosage by up to 1.5 g per night per week (e.g., 0.75 g at bedtime and 0.75 g taken 2.5 to 4 hours later), to the recommended dosage range of 6 g to 9 g per night. The dosage may be gradually titrated based on efficacy and tolerability. Some patients may achieve better responses with unequal doses at bedtime and 2.5 to 4 hours later. Doses higher than 9 g per night have not been studied and ordinarily should not be administered.

Table 1: Recommended Adult XYWAV Dosage Regimen (g = grams)

If a Patient's Total Nightly Dosage Is:	Take at Bedtime:	Take 2.5 to 4 Hours Later:
4.5 g per night	2.25 g	2.25 g
6 g per night	3 g	3 g
7.5 g per night	3.75 g	3.75 g
9 g per night	4.5 g	4.5 g

Note: Some patients may achieve better responses with unequal nightly doses at bedtime and 2.5 to 4 hours later.

2.2 Dosing Information in Pediatric Patients with Narcolepsy

For pediatric patients 7 years of age and older, XYWAV is administered orally twice per night. The recommended starting pediatric dosage, titration regimen, and maximum total nightly dosage are based on patient weight, as specified in Table 2. The dosage may be gradually titrated based on efficacy and tolerability. Doses higher than 9 g per night have not been studied and ordinarily should not be administered.

Table 2: Recommended XYWAV Dosage for Patients 7 Years of Age and Older*

Patient Weight	Initial Dosage		Maximum Weekly Dosage Increase		Maximum Recommended Dosage	
	Take at Bedtime:	Take 2.5 to 4 Hours Later:	Take at Bedtime:	Take 2.5 to 4 Hours Later:	Take at Bedtime:	Take 2.5 to 4 Hours Later:
<20 kg**	There is insufficient information to provide specific dosing recommendations for patients who weigh less than 20 kg.					
20 kg to <30 kg	≤1 g	≤1 g	0.5 g	0.5 g	3 g	3 g
30 kg to <45 kg	≤1.5 g	≤1.5 g	0.5 g	0.5 g	3.75 g	3.75 g
≥45 kg	≤2.25 g	≤2.25 g	0.75 g	0.75 g	4.5 g	4.5 g

* For patients who sleep more than 8 hours per night, the first nightly dose of XYWAV may be given at bedtime or after an initial period of sleep.

** If XYWAV is used in patients 7 years of age and older who weigh less than 20 kg, a lower starting dosage, lower maximum weekly dosage increases, and lower total maximum nightly dosage should be considered.

Note: Some patients may achieve better responses with unequal nightly doses at bedtime and 2.5 to 4 hours later.

2.3 Dosing Information in Adult Patients with Idiopathic Hypersomnia (IH)

The dosage and regimen of XYWAV should be individualized based on clinical presentation [see *Clinical Studies* (14.3)].

XYWAV can be administered as a twice nightly or once nightly regimen. The recommended starting dose, titration guidance, and maximum nightly doses appear in Table 3:

Table 3: Recommended Nightly Dosage in Adult Patients with IH

Dosing Regimen	Starting Nightly Dose	Titration Increments	Maximum Total Nightly Dose
Twice nightly*†	≤4.5 g per night divided into two doses (e.g., 2.25 g each)	≤1.5 g per night per week (divided into two doses)	9 g (divided into two doses)
Once nightly	≤3 g per night	≤1.5 g per night per week	6 g

* Some patients may achieve better responses with unequal nightly doses at bedtime and 2.5 to 4 hours later.

† The first dose should be taken at bedtime and the second dose taken 2.5 to 4 hours later.

The increase in the total nightly dose should not exceed 1.5 g /week. During titration, the dosing regimen may be changed between twice nightly and once nightly, as needed based on efficacy and tolerability [see *Clinical Studies* (14.3)]. Doses higher than 9 g per night or single dose administrations higher than 6 g have not been studied and should not be administered.

2.4 Important Administration Instructions for All Patients

Administer XYWAV at least 2 hours after eating [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Prepare all doses of XYWAV prior to bedtime. Prior to ingestion, each dose of XYWAV should be diluted with approximately ¼ cup (approximately 60 mL) of water in the empty pharmacy-provided containers. Solutions prepared following dilution should be consumed within 24 hours.

Patients should take each dose of XYWAV while in bed and lie down immediately after dosing, and remain in bed following ingestion of each dose. XYWAV may cause patients to fall asleep abruptly without first feeling drowsy [see *Adverse Reactions* (6.2)].

Patients will often fall asleep within 5 minutes of taking XYWAV, and will usually fall asleep within 15 minutes, though the time it takes any individual patient to fall asleep may vary from night to night.

If dosing twice nightly, patients may need to set an alarm to awaken for the second dose. If the second dose is missed, that dose should be skipped and XYWAV should not be taken again until the next night. Two XYWAV doses should never be taken at one time.

2.5 Patients Transitioning from Xyrem to XYWAV

On the first night of dosing with XYWAV, initiate treatment at the same dose (gram for gram) and regimen as Xyrem. Titrate as needed based on efficacy and tolerability [see *Dosage and Administration* (2.1)].

2.6 Dosage Modification in Patients with Hepatic Impairment

The recommended starting dosage in patients with hepatic impairment is one-half of the original dosage per night administered orally, divided into two doses [see *Use in Specific Populations* (8.6) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.7 Dosage Adjustment with Co-administration of Divalproex Sodium

When initiating divalproex sodium in patients taking a stable dosage of XYWAV, a reduction of the XYWAV dosage by at least 20% is recommended with initial concomitant use [see *Drug Interactions* (7.2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)]. When initiating XYWAV in patients already taking divalproex sodium, a lower starting dosage of XYWAV is recommended.

Subsequently, the dosage of XYWAV can be adjusted based on individual clinical response and tolerability.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

XYWAV is a clear to slightly opalescent oral solution at a total salt concentration of 0.5 g per mL. Each mL contains 0.5 g of total salts present as 0.234 g calcium oxybate, 0.096 g magnesium oxybate, 0.13 g potassium oxybate, and 0.04 g sodium oxybate (equivalent to 0.413 g total oxybate).

4 CONTRAINDICATIONS

XYWAV is contraindicated for use in:

- combination with sedative hypnotics [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- combination with alcohol [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*].
- patients with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Central Nervous System Depression

XYWAV is a central nervous system (CNS) depressant. Clinically significant respiratory depression and obtundation has occurred in adult patients taking sodium oxybate (same active moiety as XYWAV) at recommended doses in clinical trials and may occur in patients treated with XYWAV at recommended doses. XYWAV is contraindicated in combination with alcohol and sedative hypnotics. The concurrent use of XYWAV with other CNS depressants, including but not limited to opioid analgesics, benzodiazepines, sedating antidepressants or antipsychotics, sedating anti-epileptic drugs, general anesthetics, muscle relaxants, and/or illicit CNS depressants, may increase the risk of respiratory depression, hypotension, profound sedation, syncope, and death.

If use of these CNS depressants in combination with XYWAV is required, dose reduction or discontinuation of one or more CNS depressants (including XYWAV) should be considered. In addition, if short-term use of an opioid (e.g., post- or perioperative) is required, interruption of treatment with XYWAV should be considered.

Healthcare providers should caution patients about operating hazardous machinery, including automobiles or airplanes, until they are reasonably certain that XYWAV does not affect them adversely (e.g., impair judgment, thinking, or motor skills). Patients should not engage in hazardous occupations or activities requiring complete mental alertness or motor coordination, such as operating machinery or a motor vehicle or flying an airplane, for at least 6 hours after taking XYWAV. Patients should be queried about CNS depression-related events upon initiation of XYWAV therapy and periodically thereafter.

XYWAV is available only through a restricted program under a REMS [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

5.2 Abuse and Misuse

XYWAV is a Schedule III controlled substance. The active moiety of XYWAV is oxybate, also known as gamma-hydroxybutyrate (GHB), a Schedule I controlled substance. Abuse of illicit GHB, either alone or in combination with other CNS depressants, is associated with CNS adverse reactions, including seizure, respiratory depression, decreases in the level of consciousness, coma, and death. The rapid onset of sedation, coupled with the amnesic features of GHB, particularly when combined with alcohol, has proven to be dangerous for the voluntary and involuntary user (e.g., assault victim). Because illicit use and abuse of GHB have been

reported, healthcare providers should carefully evaluate patients for a history of drug abuse and follow them closely, particularly for signs of misuse or abuse of GHB (including but not limited to increase in size or frequency of dosing, drug-seeking behavior, feigned cataplexy) [see *Drug Abuse and Dependence* (9.2)]. If abuse is suspected, treatment with XYWAV should be discontinued.

XYWAV is available only through a restricted program under a REMS [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

5.3 XYWAV and XYREM REMS

XYWAV is available only through a restricted distribution program called the XYWAV and XYREM REMS because of the risks of central nervous system depression, and abuse and misuse [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2)].

Notable requirements of the XYWAV and XYREM REMS include the following:

- Healthcare Providers who prescribe XYWAV are specially certified
- XYWAV will be dispensed only by the central pharmacy that is specially certified
- XYWAV will be dispensed and shipped only to patients who are enrolled in the XYWAV and XYREM REMS with documentation of safe use.

Further information is available at www.XYWAVXYREMREMS.com or 1-866-997-3688.

5.4 Respiratory Depression and Sleep-Disordered Breathing

XYWAV may impair respiratory drive, especially in patients with compromised respiratory function. In overdoses of oxybate and with illicit use of GHB, life-threatening respiratory depression has been reported [see *Overdosage* (10)].

Increased apnea and reduced oxygenation may occur with XYWAV administration in adult and pediatric patients. A significant increase in the number of central apneas and clinically significant oxygen desaturation may occur in patients with obstructive sleep apnea treated with XYWAV.

In a study assessing the respiratory-depressant effects of Xyrem (same active moiety as XYWAV) at doses up to 9 g per night in 21 adult patients with narcolepsy, no dose-related changes in oxygen saturation were demonstrated in the group as a whole. One of the four patients with preexisting moderate-to-severe sleep apnea had significant worsening of the apnea/hypopnea index during treatment.

In a study assessing the effects of Xyrem 9 g per night in 50 adult patients with obstructive sleep apnea, Xyrem did not increase the severity of sleep-disordered breathing and did not adversely affect the average duration and severity of oxygen desaturation overall. However, there was a significant increase in the number of central apneas in patients taking Xyrem, and clinically significant oxygen desaturation ($\leq 55\%$) was measured in three patients (6%) after Xyrem administration, with one patient withdrawing from the study and two continuing after single brief instances of desaturation.

During polysomnographic evaluation (PSG), central sleep apnea and oxygen desaturation were observed in pediatric patients with narcolepsy treated with Xyrem.

Prescribers should be aware that increased central apneas and clinically relevant oxygen desaturation events have been observed with sodium oxybate administration in adult and pediatric patients.

In clinical trials of Xyrem in 128 adult patients with narcolepsy, two patients had profound CNS depression, which resolved after supportive respiratory intervention. Two other patients discontinued sodium oxybate because of severe difficulty breathing and an increase in obstructive sleep apnea. In two controlled trials assessing PSG measures in adult patients with narcolepsy, 40 of 477 patients were included with a baseline apnea/hypopnea index of 16 to

67 events per hour, indicative of mild to severe sleep-disordered breathing. None of the 40 patients had a clinically significant worsening of respiratory function, as measured by apnea/hypopnea index and pulse oximetry at doses of 4.5 g to 9 g per night.

Prescribers should be aware that sleep-related breathing disorders tend to be more prevalent in obese patients, in men, in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, and among patients with narcolepsy.

5.5 Depression and Suicidality

Depression, and suicidal ideation and behavior can occur in patients treated with XYWAV.

In Study 1 [*see Clinical Studies (14.1)*], depression and depressed mood were reported in 3% and 4%, respectively, of patients treated with XYWAV. Two patients (1%) discontinued XYWAV because of depression, but in most cases, no change in XYWAV treatment was required.

In Study 2 [*see Clinical Studies (14.3)*], depression and depressed mood were reported in 1 patient (1%) and in 5 patients (3%), respectively, of patients treated with XYWAV, all of whom continued XYWAV treatment.

In clinical trials of Xyrem (same active moiety as XYWAV) in adult patients with narcolepsy (n=781), there were two suicides and two attempted suicides in patients treated with Xyrem, including three patients with a previous history of depressive psychiatric disorder. Of the two suicides, one patient used Xyrem in conjunction with other drugs. Xyrem was not involved in the second suicide. Adverse reactions of depression were reported by 7% of 781 patients treated with Xyrem, with four patients (<1%) discontinuing because of depression. In most cases, no change in Xyrem treatment was required. In a clinical trial with Xyrem in pediatric patients with narcolepsy (n=104), one patient experienced suicidal ideation and two patients reported depression while taking Xyrem.

The emergence of depression in patients treated with XYWAV requires careful and immediate evaluation. Patients with a previous history of a depressive illness and/or suicide attempt should be monitored carefully for the emergence of depressive symptoms while taking XYWAV.

5.6 Other Behavioral or Psychiatric Adverse Reactions

Other behavioral and psychiatric adverse reactions can occur in patients taking XYWAV.

In Study 1, confusion occurred in 1% of patients treated with XYWAV and anxiety occurred in 5% of patients treated with XYWAV. One patient experienced visual hallucinations and confusion after ingesting approximately 9 grams of XYWAV.

In Study 2, confusion occurred in 3% of patients treated with XYWAV, and anxiety occurred in 16% patients treated with XYWAV. One patient experienced visual hallucinations which led to discontinuation of XYWAV.

Other neuropsychiatric reactions reported in clinical trials of Xyrem (same active moiety as XYWAV) in adult patients with narcolepsy and in the postmarketing setting included hallucinations, paranoia, psychosis, aggression, and agitation.

In a pediatric clinical trial with Xyrem in patients with narcolepsy, neuropsychiatric reactions, including acute psychosis, confusion, and anxiety, were reported while taking Xyrem.

The emergence or increase in the occurrence of behavioral or psychiatric events in patients taking XYWAV should be carefully monitored.

5.7 Parasomnias

Parasomnias can occur in patients taking XYWAV.

In Study 1, parasomnias, including sleepwalking, were reported in 6% of patients treated with XYWAV.

In Study 2, parasomnias, including sleepwalking, were reported in 5% of patients treated with XYWAV.

In a clinical trial of Xyrem (same active moiety as XYWAV) in adult patients with narcolepsy, five instances of sleepwalking with potential injury or significant injury were reported. Parasomnias, including sleepwalking, also have been reported in a pediatric clinical trial with sodium oxybate and in postmarketing experience with sodium oxybate.

Episodes of sleepwalking should be fully evaluated and appropriate interventions considered.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions appear in other sections of the labeling:

- CNS depression [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Abuse and Misuse [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Respiratory Depression and Sleep-Disordered Breathing [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Depression and Suicidality [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Other Behavioral or Psychiatric Adverse Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Parasomnias [see *Warnings and Precautions* (5.7)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Adult Patients with Narcolepsy

The safety of XYWAV was evaluated in a 16-week double-blind placebo-controlled randomized-withdrawal study in patients with narcolepsy with cataplexy (Study 1), which was followed by an open-label extension phase lasting 24 weeks [see *Clinical Studies* (14.1)]. Study 1 included an open-label titration period (OL OTTP), a stable-dose period (SDP), and a double-blind, placebo-controlled, randomized-withdrawal period (DB RWP). A total of 201 patients, ages 18 to 70 years, received XYWAV at individually titrated doses for 14 weeks, followed by randomization to XYWAV or matching placebo for 2 weeks of treatment. The mean exposure to XYWAV during this study, including titration, the randomized withdrawal period, and the open-label extension, was 151 days. In patients who remained on treatment, adverse reactions tended to occur early and diminish over time.

Adverse Reactions Leading to Treatment Discontinuation in Study 1

In Study 1, 9 of 201 patients (4%) reported adverse reactions that led to withdrawal from the study (anxiety, decreased appetite, depressed mood, depression, fatigue, headache, irritability, nausea, pain in extremity, parasomnia, somnolence, and vomiting). The most common adverse reaction leading to discontinuation was nausea (1.5%). The majority of adverse reactions leading to discontinuation began during the first few weeks of treatment.

Commonly Observed Adverse Reactions

The most common adverse reactions in Study 1 (incidence $\geq 5\%$ of XYWAV-treated patients) were headache, nausea, dizziness, decreased appetite, parasomnia, diarrhea, hyperhidrosis, anxiety, and vomiting.

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or Greater:

Table 4 lists adverse reactions observed in the open-label titration and stable dose periods of Study 1 that occurred at a frequency of 2% or greater in adult patients treated with XYWAV.

Table 4: Adverse Reactions Occurring in $\geq 2\%$ of Adult Patients Treated with XYWAV in the Open-Label Titration and Stable Dose Periods in Study 1*

Adverse Reaction	Open-Label Titration Period + Stable Dose Period (14 weeks) (N=201) %
Headache	20
Nausea	13
Dizziness	10
Decreased appetite	8
Parasomnia [†]	6
Diarrhea	6
Hyperhidrosis [‡]	6
Anxiety [§]	5
Vomiting	5
Fatigue [¶]	4
Dry mouth	4
Depressed mood	4
Enuresis	4
Irritability	3
Paresthesia	3
Depression	3
Tremor	3
Somnolence	2
Muscle spasms	2

*Adverse reactions related to XYWAV were reported less frequently, as an overall incidence, in patients on Xyrem at study entry than in Xyrem-naïve patients.

[†]Includes abnormal dreams, abnormal sleep-related event, rapid eye movements sleep abnormal, sleep paralysis, sleep talking, sleep terror, sleep-related eating disorder, somnambulism

[‡]Includes hyperhidrosis and night sweats

[§]Includes anxiety, agitation, panic attack, tension

[¶]Includes fatigue and asthenia

Pediatric Patients (7 Years of Age and Older) with Narcolepsy

In the pediatric clinical trial with Xyrem (same active moiety as XYWAV), 104 patients aged 7 to 17 years (37 patients aged 7 to 11 years; 67 patients aged 12 to 17 years) with narcolepsy received Xyrem for up to one year [see *Clinical Studies (14.2)*]. This study included

an open-label safety continuation period in which eligible patients received Xyrem for up to an additional 2 years. The median and maximum exposure across the entire study were 371 and 987 days, respectively.

Adverse Reactions Leading to Treatment Discontinuation

In the pediatric clinical trial with Xyrem, 7 of 104 patients reported adverse reactions that led to withdrawal from the study (hallucination, tactile; suicidal ideation; weight decreased; sleep apnea syndrome; affect lability; anger, anxiety, depression; and headache).

Adverse Reactions in the Xyrem Pediatric Clinical Trial

The most common adverse reactions ($\geq 5\%$) were nausea (20%), enuresis (19%), vomiting (18%), headache (17%), weight decreased (13%), decreased appetite (9%), dizziness (8%), and sleepwalking (6%).

Additional information regarding safety in pediatric patients appears in the following sections:

- Respiratory Depression and Sleep-Disordered Breathing [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Depression and Suicidality [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Other Behavioral or Psychiatric Adverse Reactions [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Parasomnias [*see Warnings and Precautions (5.7)*]

The overall adverse reaction profile of Xyrem in the pediatric clinical trial was similar to that seen in the adult clinical trial program. The safety profile in pediatric patients with XYWAV is expected to be similar to that of adult patients treated with XYWAV and to that of pediatric patients treated with Xyrem.

Adult Patients with Idiopathic Hypersomnia

The safety of XYWAV was evaluated in a double-blind placebo-controlled randomized-withdrawal study in patients with IH (Study 2). This study consisted of an open-label titration period (OL OTTP) up to 14 weeks, a stable-dose period (SDP) for 2 weeks, a double-blind, placebo-controlled, randomized-withdrawal period (DB RWP) for 2 weeks, and an open-label extension period for 24 weeks (all study periods up to 42 weeks) [*see Clinical Studies (14.3)*]. The study was conducted in 154 adult male and female patients ages 19 to 75 years of age with IH. The mean exposure to XYWAV during this study, including titration, the randomized withdrawal period, and the open-label extension, was 204 days. In patients who remained on treatment, adverse reactions tended to occur early and diminish over time.

Adverse Reactions Leading to Treatment Discontinuation in Study 2

In Study 2, across all study periods (excluding placebo during the DB RWP) (up to 42 weeks), 17 of 154 patients (11%) reported adverse reactions that led to withdrawal from the study (anxiety, nausea, insomnia, vomiting, fatigue, feeling abnormal, fall, decreased appetite, dizziness, paresthesia, tremor, parasomnia, confusional state, hallucination visual, and irritability). The most common adverse reaction leading to discontinuation was anxiety (3.2%). The majority of adverse reactions leading to discontinuation began during the first few weeks of treatment.

Commonly Observed Adverse Reactions

The most common adverse reactions in Study 2 (incidence $\geq 5\%$ of XYWAV-treated patients) in addition to those observed in Study 1 as most common were insomnia, dry mouth, fatigue, somnolence, and tremor.

The safety profile observed in Study 2 was similar to that of Study 1. Adverse reactions occurring in $\geq 2\%$ of patients treated with XYWAV in the open-label titration and stable dose periods in Study 2 are shown in Table 5:

Table 5: Adverse Reactions Occurring in $\geq 2\%$ of Patients Treated with XYWAV in the Open-Label Titration and Stable Dose Periods in Study 2

Adverse Reaction	Open-Label Titration Period + Stable Dose Period (up to 16 weeks) (N=154) %
Nausea	21
Headache	16
Anxiety*	12
Dizziness	12
Insomnia [†]	9
Hyperhidrosis [‡]	8
Decreased appetite	8
Vomiting	7
Dry mouth	6
Diarrhea	5
Fatigue [§]	5
Somnolence [¶]	5
Tremor	5
Parasomnia [#]	5
Balance disorder [•]	3
Muscle spasms	3
Fall	3
Paresthesia	3
Snoring	3
Weight decreased	3
Bruxism	3
Confusional state	3
Depressed mood	3
Feeling drunk	3
Irritability	3

Table 5: Adverse Reactions Occurring in $\geq 2\%$ of Patients Treated with XYWAV in the Open-Label Titration and Stable Dose Periods in Study 2

Adverse Reaction	Open-Label Titration Period + Stable Dose Period (up to 16 weeks) (N=154) %
------------------	--

*includes anxiety, nervousness, and panic attack

†includes middle insomnia, initial insomnia, insomnia, and terminal insomnia

* includes hyperhidrosis and night sweats

§ includes fatigue and asthenia

¶includes somnolence and sedation

#includes confusional arousal, sleep paralysis, nightmare, sleep talking, somnambulism, and hypnopompic hallucination

•includes balance disorder and ataxia

Additional Adverse Reactions

Adverse reactions observed in clinical studies with Xyrem ($\geq 2\%$), but not observed in Study 1 or Study 2 at a frequency of higher than 2%, and which may be relevant for XYWAV:

Pain, pain in extremity, cataplexy, disturbance in attention, sleep paralysis, and disorientation.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of sodium oxybate. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure:

Arthralgia, fall*, fluid retention, hangover, hypersensitivity, hypertension, memory impairment, nocturia, and vision blurred.

*The sudden onset of sleep in patients taking sodium oxybate, including in a standing position or while rising from bed, has led to falls complicated by injuries, in some cases requiring hospitalization.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Alcohol, Sedative Hypnotics, and CNS Depressants

XYWAV is contraindicated for use in combination with alcohol or sedative hypnotics. Use of other CNS depressants may potentiate the CNS-depressant effects of XYWAV [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

7.2 Divalproex Sodium

Concomitant use of sodium oxybate with divalproex sodium results in an increase in systemic exposure to GHB, which was shown to cause a greater impairment on some tests of attention and working memory in a clinical study [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. A similar increase in exposure is expected with concomitant use of XYWAV and divalproex sodium; therefore, an initial dose reduction of XYWAV is recommended when used concomitantly with divalproex sodium [see *Dosage and Administration* (2.7)]. Prescribers are advised to monitor patient response closely and adjust dose accordingly if concomitant use of XYWAV and divalproex sodium is warranted.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of XYWAV or sodium oxybate in pregnant women. Oral administration of sodium oxybate to pregnant rats (0, 150, 350, or 1,000 mg/kg/day) or rabbits (0, 300, 600, or 1,200 mg/kg/day) throughout organogenesis produced no clear evidence of developmental toxicity; however, oral administration to rats throughout pregnancy and lactation resulted in increased stillbirths and decreased offspring postnatal viability and growth, at a clinically relevant dose [see Data].

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Clinical Considerations

Labor or Delivery

XYWAV has not been studied in labor or delivery. In obstetric anesthesia using an injectable formulation of sodium oxybate, newborns had stable cardiovascular and respiratory measures but were very sleepy, causing a slight decrease in Apgar scores. There was a fall in the rate of uterine contractions 20 minutes after injection. Placental transfer is rapid, and gamma-hydroxybutyrate (GHB) has been detected in newborns at delivery after intravenous administration of GHB to mothers. Subsequent effects of sodium oxybate on later growth, development, and maturation in humans are unknown.

Data

Animal Data

Oral administration of sodium oxybate to pregnant rats (0, 150, 350, or 1,000 mg/kg/day) or rabbits (0, 300, 600, or 1,200 mg/kg/day) throughout organogenesis produced no clear evidence of developmental toxicity. The highest doses of sodium oxybate tested in rats and rabbits were approximately 1 and 3 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 9 g per night on a body surface area (mg/m^2) basis.

Additionally, oral administration of sodium oxybate (0, 150, 350, or 1,000 mg/kg/day) to rats throughout pregnancy and lactation resulted in increased stillbirths and decreased offspring postnatal viability and body weight gain at the highest dose tested. The no-effect dose for pre- and post-natal developmental toxicity in rats is less than the MRHD on a mg/m^2 basis.

8.2 Lactation

Risk Summary

GHB is excreted in human milk after oral administration of sodium oxybate. There is insufficient information on the risk to a breastfed infant, and there is insufficient information on milk production in nursing mothers. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XYWAV and any potential adverse effects on the breastfed infant from XYWAV or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Narcolepsy

The safety and effectiveness of XYWAV for the treatment of cataplexy or excessive daytime sleepiness in pediatric patients 7 years of age and older with narcolepsy have been established. XYWAV has not been studied in a pediatric clinical trial. Use of XYWAV in pediatric patients 7 years of age and older with narcolepsy is supported by evidence from an

adequate and well-controlled study of sodium oxybate in pediatric patients 7 to 17 years of age, a study in adults showing a treatment effect of XYWAV similar to that observed with sodium oxybate, pharmacokinetic data of sodium oxybate from adult and pediatric patients, and pharmacokinetic data of XYWAV from healthy adult volunteers [see *Adverse Reactions* (6.1) and *Clinical Studies* (14.1, 14.2)].

In the pediatric clinical trial with sodium oxybate administration in patients with narcolepsy, serious adverse reactions of central sleep apnea and oxygen desaturation documented by polysomnography evaluation; depression; suicidal ideation; neuropsychiatric reactions including acute psychosis, confusion, and anxiety; and parasomnias, including sleepwalking, have been reported [see *Warnings and Precautions* (5.4, 5.5, 5.6, 5.7) and *Adverse Reactions* (6.1)].

Safety and effectiveness of XYWAV for the treatment of cataplexy or excessive daytime sleepiness in pediatric patients below the age of 7 years have not been established.

Idiopathic Hypersomnia

Safety and effectiveness of XYWAV for the treatment of idiopathic hypersomnia in pediatric patients have not been established.

Juvenile Animal Toxicity Data

In a study in which sodium oxybate (0, 100, 300, or 900 mg/kg/day) was orally administered to rats during the juvenile period of development (postnatal days 21 through 90), mortality was observed at the two highest doses tested. Deaths occurred during the first week of dosing and were associated with clinical signs (including decreased activity and respiratory rate) consistent with the pharmacological effects of the drug. Reduced body weight gain in males and females and delayed sexual maturation in males were observed at the highest dose tested. The no-effect dose for adverse effects in juvenile rats is associated with plasma exposures (AUC) less than that at the maximum recommended human dose (9 g/night).

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of XYWAV or Xyrem in patients with narcolepsy or IH did not include sufficient numbers of subjects age 65 years and older to determine whether they respond differently from younger subjects.

In clinical studies of sodium oxybate in another population, 39 (5%) of 874 patients were 65 years or older. Discontinuations of treatment due to adverse reactions were increased in the elderly compared to younger adults (21% vs. 19%). Frequency of headaches was markedly increased in the elderly (39% vs. 19%). The most common adverse reactions were similar in both age categories. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Hepatic Impairment

Because of an increase in exposure to XYWAV, the starting dose should be reduced by half in patients with hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.6) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

XYWAV is a Schedule III controlled substance under the Federal Controlled Substances Act. Non-medical use of XYWAV could lead to penalties assessed under the higher Schedule I controls.

9.2 Abuse

The active moiety of XYWAV, oxybate, produces dose-dependent central nervous system effects, including hypnotic and positive subjective reinforcing effects. The onset of effect is rapid, enhancing its potential for abuse or misuse.

Drug abuse is the intentional non-therapeutic use of a drug product or substance, even once, for its desirable psychological or physiological effects. Misuse is the intentional use, for therapeutic purposes of a drug by an individual in a way other than prescribed by a health care provider or for whom it was not prescribed. Drug misuse and abuse may occur with or without progression to addiction. Drug addiction is a cluster of behavioral, cognitive, and physiological phenomena that may include a strong desire to take the drug, difficulties in controlling drug use (e.g., continuing drug use despite harmful consequences, giving a higher priority to drug use than other activities and obligations), and possible tolerance or physical dependence.

The rapid onset of sedation, coupled with the amnestic features of GHB, particularly when combined with alcohol, has proven to be dangerous for the voluntary and involuntary user (e.g., assault victim).

Illicit GHB is abused in social settings primarily by young adults. Some of the doses estimated to be abused are in a similar dosage range to that used for treatment of patients with cataplexy. GHB has some commonalities with ethanol over a limited dose range, and some cross tolerance with ethanol has been reported as well. Cases of severe dependence and craving for GHB have been reported when the drug is taken around the clock. Patterns of abuse indicative of dependence include: 1) the use of increasingly large doses, 2) increased frequency of use, and 3) continued use despite adverse consequences.

Because illicit use and abuse of GHB have been reported, physicians should carefully evaluate patients for a history of drug abuse and follow such patients closely, observing them for signs of misuse or abuse of GHB (e.g., increase in size or frequency of dosing, drug-seeking behavior, feigned cataplexy). Dispose of XYWAV according to state and federal regulations. It is safe to dispose of XYWAV down the sanitary sewer.

9.3 Dependence

Dependence

Physical dependence is a state that develops as a result of physiological adaptation in response to repeated drug use, manifested by withdrawal signs and symptoms after abrupt discontinuation or a significant dose reduction of a drug. There have been case reports of withdrawal, ranging from mild to severe, following discontinuation of illicit use of GHB at frequent repeated doses (18 g to 250 g per day) in excess of the recommended dosage range. Signs and symptoms of GHB withdrawal following abrupt discontinuation included insomnia, restlessness, anxiety, psychosis, lethargy, nausea, tremor, sweating, muscle cramps, tachycardia, headache, dizziness, rebound fatigue and sleepiness, confusion, and, particularly in the case of severe withdrawal, visual hallucinations, agitation, and delirium. These symptoms generally abated in 3 to 14 days. In cases of severe withdrawal, hospitalization may be required. In the clinical trial experience with Xyrem in narcolepsy/cataplexy patients at recommended doses, two patients reported anxiety and one reported insomnia following abrupt discontinuation at the termination of the clinical trial; in the two patients with anxiety, the frequency of cataplexy had increased markedly at the same time. In the XYWAV clinical trial in adult narcolepsy/cataplexy patients at recommended doses, one patient reported insomnia following abrupt discontinuation of XYWAV. In the XYWAV clinical trial in adult idiopathic hypersomnia patients at recommended doses, six patients reported insomnia, two patients reported early insomnia, and

one patient reported visual and auditory hallucinations following abrupt discontinuation of XYWAV.

Tolerance

Tolerance is a physiological state characterized by a reduced response to a drug after repeated administration (i.e., a higher dose of a drug is required to produce the same effect that was once obtained at a lower dose). Tolerance to XYWAV has not been systematically studied in controlled clinical trials. There have been some case reports of symptoms of tolerance developing after illicit use at dosages far in excess of the recommended XYWAV dosage regimen. Clinical studies of sodium oxybate in the treatment of alcohol withdrawal suggest a potential cross-tolerance with alcohol. The safety and effectiveness of XYWAV in the treatment of alcohol withdrawal have not been established.

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

Information regarding overdose with XYWAV is derived largely from reports in the medical literature that describe symptoms and signs in individuals who have ingested GHB illicitly. In these circumstances the co-ingestion of other drugs and alcohol was common, and may have influenced the presentation and severity of clinical manifestations of overdose.

In adult clinical trials with Xyrem (same active moiety as XYWAV), two cases of overdose were reported. In the first case, an estimated dose of 150 g, more than 15 times the maximum recommended dose, caused a patient to be unresponsive with brief periods of apnea and to be incontinent of urine and feces. This individual recovered without sequelae. In the second case, death was reported following a multiple drug overdose consisting of Xyrem and numerous other drugs. No cases of overdose (greater than 9 g) with XYWAV were reported in the XYWAV clinical trials.

10.2 Signs and Symptoms

Information about signs and symptoms associated with overdosage with XYWAV derives from reports of illicit use of GHB. Patient presentation following overdose is influenced by the dose ingested, the time since ingestion, the co-ingestion of other drugs and alcohol, and the fed or fasted state. Patients have exhibited varying degrees of depressed consciousness that may fluctuate rapidly between a confusional, agitated combative state with ataxia and coma. Emesis (even when obtunded), diaphoresis, headache, and impaired psychomotor skills have been observed. No typical pupillary changes have been described to assist in diagnosis; pupillary reactivity to light is maintained. Blurred vision has been reported. An increasing depth of coma and acidosis have been observed at higher doses. Myoclonus and tonic-clonic seizures have been reported. Respiration may be unaffected or compromised in rate and depth. Cheyne-Stokes respiration and apnea have been observed. Bradycardia and hypothermia may accompany unconsciousness, as well as muscular hypotonia, but tendon reflexes remain intact.

10.3 Recommended Treatment of Overdose

General symptomatic and supportive care should be instituted immediately, and gastric decontamination may be considered if co-ingestants are suspected. Because emesis may occur in the presence of obtundation, appropriate posture (left lateral recumbent position) and protection of the airway by intubation may be warranted. Although the gag reflex may be absent in deeply comatose patients, even unconscious patients may become combative to intubation, and rapid-sequence induction (without the use of sedative) should be considered. Vital signs and consciousness should be closely monitored. The bradycardia reported with GHB overdose has been responsive to atropine intravenous administration. No reversal of the central depressant

effects of XYWAV can be expected from naloxone or flumazenil administration. The use of hemodialysis and other forms of extracorporeal drug removal have not been studied in GHB overdose, but have been reported in cases of acidosis associated with GHB ingestions of 125 g or greater; however, due to the rapid metabolism of oxybate, these measures may not be warranted.

10.4 Poison Control Center

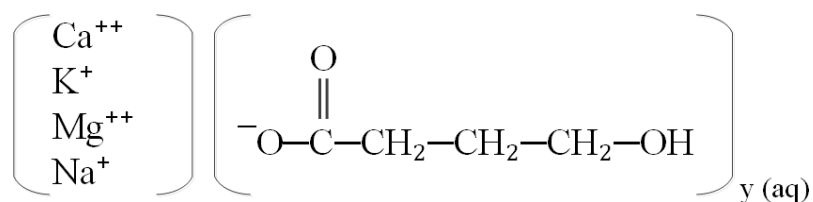
As with the management of all cases of drug overdosage, the possibility of multiple drug ingestion should be considered. The healthcare provider is encouraged to collect urine and blood samples for routine toxicologic screening, and to consult with a regional poison control center (1-800-222-1222) for current treatment recommendations.

11 DESCRIPTION

XYWAV oral solution contains oxybate, a CNS depressant. The chemical name of oxybate is gamma-hydroxybutyrate (GHB). XYWAV contains a mixture of calcium oxybate, magnesium oxybate, potassium oxybate, and sodium oxybate equivalent to 0.5 g/mL, which corresponds to 0.413 g/mL oxybate.

Each mL of XYWAV contains: 0.234 g calcium oxybate, $\text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)_2$; 0.096 g magnesium oxybate, $\text{Mg}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)_2$; 0.13 g potassium oxybate, $\text{K}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)$; and 0.04 g sodium oxybate, $\text{Na}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3)$ in dissociated form in the solution. The molecular weights of each are as follows: calcium oxybate is 246.3, magnesium oxybate is 230.5, potassium oxybate is 142.2, and sodium oxybate is 126.1.

The chemical structure is:



$y=1$ for Na^{+} and K^{+} ; $y=2$ for Mg^{2+} and Ca^{2+}

The inactive ingredients are purified water and sucralose.

XYWAV contains no ingredient made from a gluten-containing grain (wheat, barley, or rye).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

XYWAV is a CNS depressant. The exact mechanism of action of XYWAV in the treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia is unknown. XYWAV is a mixture of calcium oxybate, magnesium oxybate, potassium oxybate, and sodium oxybate (gamma-hydroxybutyrate). Gamma-hydroxybutyrate (GHB) is an endogenous compound and metabolite of the neurotransmitter GABA. It is hypothesized that the therapeutic effects of XYWAV are mediated through GABA_B actions during sleep at noradrenergic and dopaminergic neurons, as well as at thalamocortical neurons.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetics of GHB are nonlinear and are similar following single or repeat dosing. The pharmacokinetics of oxybate following administration of XYWAV are similar between healthy subjects and patients with narcolepsy or patients with idiopathic hypersomnia.

Absorption

Following oral administration of XYWAV, the average time to peak plasma concentration ($T_{\max}$) was about 1.3 hours in healthy adults in the fasted state.

Following oral administration of XYWAV, the plasma levels of GHB increased more than dose-proportionally, with $C_{\max}$ increasing approximately 2-fold and AUC increasing 2.9-fold as the dose was doubled from 2.25 g to 4.5 g.

Effect of Food

Administration of XYWAV immediately after a high-fat meal resulted in a mean reduction in $C_{\max}$ of GHB by 33%, and mean reduction in systemic exposure (AUC) by 16% [see *Dosage and Administration* (2.4)].

Distribution

GHB has an apparent volume of distribution averaging 190 mL/kg to 384 mL/kg. At GHB concentrations ranging from 3 mcg/mL to 300 mcg/mL. Less than 1% is bound to plasma proteins.

Elimination

Metabolism

Animal studies indicate that metabolism is the major elimination pathway for GHB, producing carbon dioxide and water via the tricarboxylic acid (Krebs) cycle and secondarily by beta-oxidation. The primary pathway involves a cytosolic NADP⁺-linked enzyme, GHB dehydrogenase, that catalyzes the conversion of GHB to succinic semialdehyde, which is then biotransformed to succinic acid by the enzyme succinic semialdehyde dehydrogenase. Succinic acid enters the Krebs cycle where it is metabolized to carbon dioxide and water. A second mitochondrial oxidoreductase enzyme, a transhydrogenase, also catalyzes the conversion to succinic semialdehyde in the presence of α -ketoglutarate. An alternate pathway of biotransformation involves β -oxidation via 3,4-dihydroxybutyrate to carbon dioxide and water. No active metabolites have been identified.

Excretion

The clearance of GHB is almost entirely by biotransformation to carbon dioxide, which is then eliminated by expiration. On average, less than 5% of unchanged drug appears in human urine within 6 to 8 hours after dosing. Fecal excretion is negligible. GHB has a mean terminal elimination half-life of 0.66 hours.

Specific Populations

Geriatric Patients

There is limited experience with sodium oxybate and no experience with XYWAV in the elderly. Results from a pharmacokinetic study (n=20) in another studied population indicate that the pharmacokinetic characteristics of GHB are consistent among younger (ages 48 to 64 years) and older (ages 65 to 75 years) adults.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of XYWAV has not been directly evaluated in pediatric patients.

The pharmacokinetics of sodium oxybate was evaluated in pediatric patients aged 7 to 17 years and demonstrated similar PK properties as adults. A population pharmacokinetic model

was developed with sodium oxybate data from pediatric and adult patients and healthy volunteers and with XYWAV data from healthy adult volunteers. The population PK model analyses demonstrate that body weight is the major intrinsic factor affecting GHB pharmacokinetics following sodium oxybate or XYWAV dosing. Additionally, XYWAV has similar PK characteristics (more than dose proportionality) as sodium oxybate in pediatric patients, supporting the same dose regimen as sodium oxybate and 1-to-1 dose switch from sodium oxybate to XYWAV in pediatric patients.

Male and Female Patients

In a study of 18 female and 18 male healthy adult volunteers, no gender differences were detected in the pharmacokinetics of GHB following a single Xyrem oral dose of 4.5 g.

Racial or Ethnic Groups

There are insufficient data to evaluate any pharmacokinetic differences among races.

Patients with Renal Impairment

No pharmacokinetic study in patients with renal impairment has been conducted.

Patients with Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of GHB in 16 cirrhotic patients, half without ascites (Child's Class A) and half with ascites (Child's Class C), were compared to the kinetics in 8 subjects with normal hepatic function after a single sodium oxybate oral dose of 25 mg/kg. AUC values were double in the cirrhotic patients, with apparent oral clearance reduced from 9.1 mL/min/kg in healthy adults to 4.5 and 4.1 mL/min/kg in Class A and Class C patients, respectively. Elimination half-life was significantly longer in Class C and Class A patients than in control patients (mean $t_{1/2}$ of 59 and 32 minutes, respectively, versus 22 minutes). The starting dose of XYWAV should be reduced in patients with hepatic impairment [see *Dosage and Administration (2.6) and Use in Specific Populations (8.6)*].

Drug Interactions Studies

Studies *in vitro* with pooled human liver microsomes indicate that sodium oxybate does not significantly inhibit the activities of the human isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, or CYP3A up to the concentration of 3 mM (378 mcg/mL), a level considerably higher than levels achieved with recommended doses.

Drug interaction studies in healthy adults (age 18 to 50 years) were conducted with sodium oxybate and divalproex sodium, diclofenac, and ibuprofen.

- Divalproex sodium: Co-administration of sodium oxybate (6 g per day as two equal doses of 3 grams dosed four hours apart) with divalproex sodium (valproic acid, 1250 mg per day) increased mean systemic exposure to GHB as shown by AUC by approximately 25% (AUC ratio range of 0.8 to 1.7), while C_{max} was comparable. Co-administration did not appear to affect the pharmacokinetics of valproic acid. A greater impairment on some tests of attention and working memory was observed with co-administration of both drugs than with either drug alone [see *Drug Interactions (7.2) and Dosage and Administration (2.7)*].
- Diclofenac: Co-administration of sodium oxybate (6 g per day as two equal doses of 3 grams dosed four hours apart) with diclofenac (50 mg/dose twice per day) showed no significant differences in systemic exposure to GHB. Co-administration did not appear to affect the pharmacokinetics of diclofenac.
- Ibuprofen: Co-administration of sodium oxybate (6 g per day as two equal doses of 3 grams dosed four hours apart) with ibuprofen (800 mg/dose four times per day also dosed four hours apart) resulted in comparable systemic exposure to GHB as shown by

plasma C_{max} and AUC values. Co-administration did not affect the pharmacokinetics of ibuprofen.

Drug interaction studies in healthy adults demonstrated no pharmacokinetic interactions between sodium oxybate and protriptyline hydrochloride, zolpidem tartrate, and modafinil. Also, there were no pharmacokinetic interactions with the alcohol dehydrogenase inhibitor fomepizole. However, pharmacodynamic interactions with these drugs cannot be ruled out. Alteration of gastric pH with omeprazole produced no significant change in the pharmacokinetics of GHB. In addition, drug interaction studies in healthy adults demonstrated no pharmacokinetic or clinically significant pharmacodynamic interactions between sodium oxybate and duloxetine HCl.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Administration of sodium oxybate to rats at oral doses of up to 1,000 mg/kg/day for 83 (males) or 104 (females) weeks resulted in no increase in tumors. Plasma exposure (AUC) at the highest dose tested was 2 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 9 g per night.

The results of 2-year carcinogenicity studies in mouse and rat with gamma-butyrolactone, a compound that is metabolized to oxybate *in vivo*, showed no clear evidence of carcinogenic activity. The plasma AUCs of oxybate achieved at the highest doses tested in these studies were less than that in humans at the MRHD.

Mutagenesis

Sodium oxybate was negative in the *in vitro* bacterial gene mutation assay, an *in vitro* chromosomal aberration assay in mammalian cells, and in an *in vivo* rat micronucleus assay.

Impairment of Fertility

Oral administration of sodium oxybate (0, 150, 350, or 1,000 mg/kg/day) to male and female rats prior to and throughout mating and continuing in females through early gestation resulted in no adverse effects on fertility. The highest dose tested is approximately equal to the MRHD on a mg/m² basis.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Cataplexy and Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Adult Narcolepsy

Efficacy of XYWAV for the treatment of cataplexy and excessive daytime sleepiness in adult patients with narcolepsy was established in a double-blind, placebo-controlled, randomized-withdrawal study (Study 1; NCT03030599). This study had two parts, consisting of the main study, followed by an optional 24-week open-label extension (OLE). The main study consisted of a 12-week open-label optimized treatment and titration period (OL OTTP), followed by a 2-week stable-dose period (SDP), and finally a 2-week double-blind randomized-withdrawal period (DB RWP).

Study 1 enrolled 201 patients with narcolepsy with cataplexy, 18 to 70 years of age, with a baseline history of at least 14 cataplexy attacks in a typical 2-week period prior to any treatment for narcolepsy symptoms. Of the 201 patients, 134 were randomized 1:1 to continue treatment with XYWAV or to placebo in the 2-week DB RWP. In the safety population, overall, the median age was 36.0 years (range: 18 to 70). The majority of subjects were female (61%), and most were white (88%) and not Hispanic or Latino (84%).

Patients entering the study were taking a stable dosage of 1) Xyrem only, 2) Xyrem + another antiepileptic, 3) a non-Xyrem antiepileptic, or 4) were cataplexy-treatment naïve. Patients taking Xyrem at study entry were switched (at a gram for gram dose) from Xyrem to XYWAV for a minimum of 2 weeks and titrated, if needed, to a stable, tolerable, and effective dosage over 8 weeks. Most patients who switched from Xyrem to XYWAV (41/59; 69%) had no change in dosage from study entry to the stable dose period; 27% (16/59) had an increase in dosage, and 3% (2/59) had a decrease in dosage. Among patients whose dosage was changed, most changes were within one titration step (≤ 1.5 g). Patients not taking Xyrem at study entry were initiated at 4.5 g/night of XYWAV and titrated at a rate of 1 or 1.5 g/night/week to a tolerable dose of XYWAV. Patients taking an antiepileptic other than Xyrem were tapered off the non-Xyrem antiepileptic over 2 to 8 weeks. All patients continued to receive XYWAV only, for the treatment of cataplexy during the last 2 weeks of the OL OTP.

CNS stimulants were allowed at entry, and approximately 59% of patients continued taking a stable dose of stimulant throughout the SDP and DB RWP.

The total nightly dose of XYWAV was administered in two equally divided doses in 90% (62/69) of patients. Unequal doses were administered in 10% (7/69) of patients treated with XYWAV.

The primary efficacy endpoint was the change in frequency of cataplexy attacks from the 2 weeks of the SDP to the 2 weeks of the DB RWP. The key secondary endpoint was the change in the Epworth Sleepiness Scale (ESS) score, as a measure of reduction in EDS from the end of the SDP to the end of the DB RWP.

Patients taking stable doses of XYWAV who discontinued XYWAV treatment and were randomized to placebo during the DB RWP experienced a significant worsening in the average weekly number of cataplexy attacks and in ESS score, compared with patients randomized to continue treatment with XYWAV (see Table 6).

Table 6: Mean and Median Number of Weekly Cataplexy Attacks and Epworth Sleepiness Scale (ESS)

	Average Weekly Number of Cataplexy Attacks		ESS SCORE	
	Placebo (N=65)	XYWAV (N=69)	Placebo (N=65)	XYWAV (N=69)
Baseline (2 Weeks of the Stable Dose Period)				
Mean (SD)	7.2 (14.4)	8.9 (16.8)	12.6 (5.5)	13.6 (5.3)
Median	1.0	1.1	13.0	14.0
Change from Baseline (2 Weeks of the Stable Dose Period) to the 2 Weeks of the DB RWP			Change from End of Stable Dose Period to End of DB RWP	
Mean (SD)	11.5 (24.8)	0.1 (5.8)	3.0 (4.7)	0.0 (2.9)
Median	2.4	0.0	2.0	0.0
p-value	<0.0001		<0.0001	

DB RWP=Double-blind Randomized-withdrawal Period; SD=standard deviation

14.2 Cataplexy and Excessive Daytime Sleepiness in Pediatric Narcolepsy

The effectiveness of XYWAV in pediatric patients is based upon a clinical study in patients treated with Xyrem, as described below, and additional pharmacokinetic information [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

The effectiveness of Xyrem in the treatment of cataplexy and excessive daytime sleepiness in pediatric patients 7 years of age and older with narcolepsy was established in a double-blind,

placebo-controlled, randomized-withdrawal study (NCT02221869). The study was conducted in 106 pediatric patients (median age: 12 years; range: 7 to 17 years) with a baseline history of at least 14 cataplexy attacks in a typical 2-week period prior to any treatment for narcolepsy symptoms. Of the 106 patients, 2 did not receive study drug and 63 patients were randomized 1:1 either to continued treatment with Xyrem or to placebo. Randomization to placebo was stopped early as the efficacy criterion was met at the pre-planned interim analysis.

Patients entered the study either taking a stable dosage of Xyrem or were Xyrem-naïve. CNS stimulants were allowed at entry, and approximately 50% of patients continued taking a stable dose of stimulant throughout the stable-dose and double-blind periods. Xyrem-naïve patients were initiated and titrated based on body weight over a period of up to 10 weeks. The total nightly dose was administered in two divided doses, with the first dose given at nighttime and the second given 2.5 to 4 hours later [see *Dosage and Administration* (2.2)]. Once a stable dosage of Xyrem had been achieved, these patients entered the 2-week stable-dose period; patients on a stable dosage of Xyrem at study entry remained on this dosage for 3 weeks prior to randomization. Efficacy was established at dosages ranging from 3 g to 9 g of Xyrem per night.

The primary efficacy measure was the change in frequency of cataplexy attacks. In addition, change in cataplexy severity was evaluated with the Clinical Global Impression of Change for cataplexy severity. The efficacy of Xyrem in the treatment of excessive daytime sleepiness in pediatric patients with narcolepsy was evaluated with the change in the Epworth Sleepiness Scale (Child and Adolescent) score. The Epworth Sleepiness Scale (Child and Adolescent) is a modified version of the scale used in the adult clinical trial described above. The overall change in narcolepsy condition was assessed by the Clinical Global Impression of Change for narcolepsy overall. Efficacy was assessed during or at the end of the 2-week double-blind treatment period, relative to the last 2 weeks or end of the stable-dose period (see Tables 7 and 8).

Pediatric patients taking stable dosages of Xyrem who discontinued Xyrem treatment and were randomized to placebo during the double-blind treatment period experienced a statistically significant increase in weekly cataplexy attacks compared with patients who were randomized to continue treatment with Xyrem. Patients randomized to receive placebo during the double-blind treatment period experienced a statistically significant worsening of EDS compared with patients randomized to continue receiving Xyrem (see Table 7).

Table 7: Number of Weekly Cataplexy Attacks and Epworth Sleepiness Scale (Child and Adolescent) Score

Treatment Group	Baseline^{*,†}	Double-blind Treatment Period^{‡,§}	Median Change from Baseline	Comparison to Placebo (p-value[¶])
Median Number of Cataplexy Attacks (attacks/week)				
Placebo (n=32)	4.7	21.3	12.7	-
Xyrem (n=31)	3.5	3.8	0.3	<0.0001
Median Epworth Sleepiness Scale (Child and Adolescent) Score				
Placebo (n=31 ^{**})	11	12	3	-
Xyrem (n=30 ^{**})	8	9	0	0.0004

* For weekly number of cataplexy attacks, baseline value is calculated from the last 14 days of the stable-dose period.

† For Epworth Sleepiness Scale score, baseline value is collected at the end of stable-dose period.

‡ Weekly number of cataplexy attacks is calculated from all days within the double-blind treatment period.

§ For Epworth Sleepiness Scale, value is collected at the end of the double-blind treatment period.

¶ P-value from rank-based analysis of covariance (ANCOVA) with treatment as a factor and rank baseline value as a covariate.

** One patient in each of the treatment groups did not have baseline ESS score available and were not included in this analysis.

Patients randomized to receive placebo during the double-blind treatment period experienced a statistically significant worsening of cataplexy severity and narcolepsy overall according to the clinician's assessment compared with patients randomized to continue receiving Xyrem (see Table 8).

Table 8: Clinical Global Impression of Change (CGIc) for Cataplexy Severity and Narcolepsy Overall

	CGIc Cataplexy Severity*		CGIc Narcolepsy Overall*	
	Placebo (n=32)	Xyrem (n=29) ‡	Placebo (n=32)	Xyrem (n=29) ‡
Worsened, %†				
Much worse or very much worse	66%	17%	59%	10%
p-value§	0.0001		<0.0001	

* Responses indicate change of severity or symptoms relative to receiving Xyrem treatment at baseline.

† Percentages based on total number of observed values.

‡ Two patients randomized to Xyrem did not have the CGIc assessments completed and were excluded from the analysis.

§ P-value from Pearson's chi-square test.

14.3 Idiopathic Hypersomnia (IH) in Adults

Efficacy of XYWAV for the treatment of IH in adult patients as a once or twice nightly regimen was established in a double-blind, placebo-controlled, randomized-withdrawal, study (Study 2, NCT03533114). Study 2 consisted of a minimum of 10-week open-label treatment titration and optimization period (OL OTTP), (with up to 4 additional weeks) to allow for an optimally effective and tolerable dose and regimen followed by a 2-week stable dose period (SDP), a 2-week double-blind, randomized withdrawal period (DB RWP), and a 24-week open label safety extension period (OLE).

Study 2 enrolled 154 patients with idiopathic hypersomnia, 19 to 75 years of age. Of the 154 patients, 115 were evaluable for efficacy data and were randomized 1:1 to continue treatment with XYWAV or to placebo in the 2-week DB RWP. In the safety population, overall, the median age was 39 years (range: 19 to 75). At baseline, 2% of patients were taking Xyrem only, 4% of patients were taking Xyrem and an additional stimulant or alerting agent, 54% of patients were not currently taking Xyrem but were taking a stimulant or alerting agent, and 41% were treatment naïve. CNS stimulants were allowed at entry, and approximately 57% of patients continued taking a stable dose of stimulant throughout the SDP and DB RWP.

The majority of subjects were female (71%), and most were white (81%) and not Hispanic or Latino (79%).

The XYWAV dosing regimen was initiated at the discretion of the investigator according to clinical presentation. Patients were considered for XYWAV once nightly if they reported difficulty awakening as a result of sleep inertia or long sleep time. Patients were considered for twice nightly dosing if they reported disrupted nighttime sleep or difficulty with sleep maintenance. For twice nightly regimens, doses were divided equally or unequally, with the first dose administered at bedtime and the second dose administered 2.5 to 4 hours later.

Based on clinical response during the OTTP, investigators were permitted to switch patients between twice nightly and once nightly dosing regimens. When patients were switched from a twice nightly to a once nightly dosing regimen, the total nightly dose was initially the same as the first dose of the twice nightly dosing regimen. When patients were switched from a once

nightly to a twice nightly dosing regimen, the total nightly dose was no more than 1.5 g higher than the current dose, divided into two doses.

At the start of the DB RWP, 23% (27/115) of patients were taking XYWAV once nightly (median nightly dose 4.5 g), and 77% (88/115) of patients were taking XYWAV twice nightly (median nightly dose 7.5 g). There were no meaningful differences in demographics, baseline characteristics or disease severity between patients receiving XYWAV once nightly vs twice nightly.

The primary efficacy endpoint was the change in Epworth Sleepiness Scale (ESS) score, as a measure of reduction in EDS from the end of the SDP to the end of the DB RWP. The ESS is an 8-item self-reported questionnaire by which patients rate their perceived likelihood of falling asleep during usual daily life activities. Each of the 8 items on the ESS is rated from 0 (would never doze) to 3 (high chance of dozing), with a maximum score of 24. Key secondary efficacy endpoints included patient global impression of change (PGIc) and the Idiopathic Hypersomnia Severity Scale (IHSS), both assessed as a change from the end of the SDP to the end of the DB RWP. The IHSS is a 14-item self-reported questionnaire assessing the severity of IH symptoms of excessive sleepiness, prolonged sleep duration, cognitive impairment, and sleep inertia. Total scores can range from 0-50, with higher scores indicating a greater severity or frequency of symptoms.

Change in ESS

Patients in Study 2 taking stable doses of XYWAV who were withdrawn from XYWAV treatment and randomized to placebo during DB RWP experienced significant worsening in ESS score compared with patients randomized to continue treatment with XYWAV ($p<0.0001$) across all dosing regimens (see Table 9). These two treatment groups had comparable median ESS scores (Placebo=17; XYWAV=16) at entry into the OTTP.

Table 9: Median Change in Epworth Sleepiness Scale (ESS)

ESS Score		
	Placebo (N=59)	XYWAV (N=56)
Baseline End of 2-Week SDP		
Median	5.0	6.5
End of 2-Week DB RWP		
Median	14.0	7.0
Median Change from End of 2-Week SDP to End of 2-Week DB RWP		
Median	8.0	0.0
p-value	<0.0001	

SDP=Stable Dose Period

DB RWP=Double-blind Randomized-withdrawal Period

PGIc

Patient Global Impression of change (PGIc) ratings showed that patients randomized to placebo experienced a worsening of symptoms of idiopathic hypersomnia overall compared with patients randomized to XYWAV (Table 10). The percentage of patients with worsening PGIc scores for IH overall (defined as scores of Minimally, Much Worse, or Very Much Worse) was

greater for patients receiving placebo (88.1%) compared with patients receiving XYWAV (21.4%) ($p<0.0001$).

Table 10: PGIC* at End of the DB RWP†

	PGIC* IH Overall	
Worsened,% ‡	Placebo (N=59) n (%)	XYWAV (N=56) n (%)
Proportion Worsened (minimally, much, or very much worse)	52 (88.1)	12 (21.4)
p-value	<0.0001	n/a

*PGIC is a 7-point patient-reported scale by which patients rated their symptom change from “very much improved” to “very much worse.”

†DB RWP=Double-blind Randomized-withdrawal Period.

‡At the end of the DB RWP/early termination visit, patients rated the change in their condition since the end of the Open-Label Stable-Dose Period.

IHSS

At end of DB RWP, patients randomized to placebo experienced a worsening in IHSS total score, compared to patients randomized to XYWAV ($p<0.0001$) (see Table 11). These two treatment groups had comparable median IHSS scores (Placebo=33; XYWAV=33) at entry into the OTTP.

Table 11: Median Changes in IHSS Total Score

	Total Score	
	Placebo (N=59)	XYWAV (N=56)
Baseline End of 2-Week SDP		
Median	14.0	14.0
End of 2-Week DB RWP		
Median	29.0	16.0
Median Change from End of 2-Week SDP to End of 2-Week DB RWP		
Median	14.0	0.0
p-value	<0.0001	

SDP=Stable Dose Period

DB RWP=Double-blind Randomized-withdrawal Period

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

XYWAV is a clear to slightly opalescent oral solution. Each prescription includes at least one bottle of XYWAV with attached press in bottle adaptor, an oral measuring device (plastic syringe), and a Medication Guide. The pharmacy provides two empty containers with child-resistant caps with each XYWAV shipment.

Each amber bottle contains XYWAV oral solution at a concentration of 0.5 g/mL and has a child-resistant cap.

One 180 mL bottle: NDC 68727-150-01

16.2 Storage

Keep out of reach of children.

XYWAV should be stored between 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) (see USP Controlled Room Temperature).

Dispense in tight containers.

Solutions prepared following dilution should be consumed within 24 hours.

16.3 Handling and Disposal

XYWAV is a Schedule III drug under the Controlled Substances Act. XYWAV should be handled according to state and federal regulations. It is safe to dispose of XYWAV down the sanitary sewer.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Central Nervous System Depression

Inform patients and/or caregivers that XYWAV can cause central nervous system depression, including respiratory depression, hypotension, profound sedation, syncope, and death. Instruct patients not to engage in activities requiring mental alertness or motor coordination, including operating hazardous machinery, for at least 6 hours after taking XYWAV. Instruct patients and/or their caregivers to inform their healthcare providers of all the medications they take *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Abuse and Misuse

Inform patients and/or caregivers that the active ingredient of XYWAV is gamma-hydroxybutyrate (GHB), which is associated with serious adverse reactions with illicit use and abuse *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

XYWAV and XYREM REMS

XYWAV is available only through a restricted program called the XYWAV and XYREM REMS *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Inform the patient and/or caregiver of the following notable requirements:

- XYWAV is dispensed only by the central pharmacy
- XYWAV will be dispensed and shipped only to patients enrolled in the XYWAV and XYREM REMS

XYWAV is available only from the central pharmacy participating in the program. Therefore, provide patients and/or caregivers with the telephone number and website for information on how to obtain the product.

Alcohol or Sedative Hypnotics

Advise patients and/or caregivers that alcohol and other sedative hypnotics should not be taken with XYWAV *[see Contraindications (4)]*.

Sedation

Inform patients and/or caregivers that the patient is likely to fall asleep quickly after taking XYWAV (often within 5 and usually within 15 minutes), but the time it takes to fall asleep can vary from night to night. The sudden onset of sleep, including in a standing position or while rising from bed, has led to falls complicated by injuries, in some cases requiring hospitalization *[see Adverse Reactions (6.2)]*. Instruct patients and/or caregivers that the patient should remain in bed following ingestion of each dose. Instruct patients and/or caregivers that the patient should

not take a subsequent nightly dose until at least 2.5 to 4 hours after the previous dose [*see Dosage and Administration (2.4)*].

Administration Instructions

Inform patients to administer XYWAV at least 2 hours after eating. Inform patients and/or caregivers of patients taking XYWAV twice nightly, that the total nightly dosage of XYWAV is divided into two doses [*see Dosage and Administration (2.4)*].

Inform patients if their nightly dose requires multiple draws. Instruct patients on how to perform the draws from the bottle.

Respiratory Depression and Sleep-Disordered Breathing

Inform patients that XYWAV may impair respiratory drive, especially in patients with compromised respiratory function, and may cause apnea [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

Depression and Suicidality

Instruct patients and/or caregivers to contact a healthcare provider immediately if the patient develops depressed mood, markedly diminished interest or pleasure in usual activities, significant change in weight and/or appetite, psychomotor agitation or retardation, increased fatigue, feelings of guilt or worthlessness, slowed thinking or impaired concentration, or suicidal ideation [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

Other Behavioral or Psychiatric Adverse Reactions

Inform patients and/or caregivers that XYWAV can cause behavioral or psychiatric adverse reactions, including confusion, anxiety, and psychosis. Instruct them to notify their healthcare provider if any of these types of symptoms occur [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

Sleepwalking

Instruct patients and/or caregivers that XYWAV has been associated with sleepwalking and other behaviors during sleep, and to contact their healthcare provider if this occurs [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

Distributed By:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, CA 94306

Protected by U.S. Patent Nos. 8,591,922; 8,772,306; 8,901,173; 9,050,302; 9,132,107; 9,486,426; 9,555,017; 10,195,168; 10,213,400; 10,675,258; 10,864,181; 11,253,494; 11,554,102; and 11,426,373.

MEDICATION GUIDE
XYWAV® (ZYE wave)
(calcium, magnesium, potassium, and sodium oxybates)
oral solution, CIII

Read this Medication Guide carefully before you start or your child starts taking XYWAV, and each time you get or your child gets a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your doctor about your or your child's medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about XYWAV?

- XYWAV is a central nervous system (CNS) depressant. Taking XYWAV with other CNS depressants, such as medicines used to make you or your child fall asleep, including opioid analgesics, benzodiazepines, sedating antidepressants, antipsychotics, sedating anti-epileptic medicines, general anesthetics, muscle relaxants, alcohol, or street drugs, may cause serious medical problems, including:
 - trouble breathing (respiratory depression)
 - low blood pressure (hypotension)
 - changes in alertness (drowsiness)
 - fainting (syncope)
 - deathAsk your doctor if you are not sure if you are, or your child is, taking a medicine listed above.
- XYWAV is a federal controlled substance (CIII). The active ingredient of XYWAV is a form of gamma-hydroxybutyrate (GHB) that is also a federal controlled substance (CI). Abuse of illegal GHB, either alone or with other CNS depressants, may cause serious medical problems, including:
 - seizure
 - trouble breathing (respiratory depression)
 - changes in alertness (drowsiness)
 - coma
 - deathCall your doctor right away if you have or your child has any of these serious side effects.
- Anyone who takes XYWAV should not do anything that requires them to be fully awake or is dangerous, including driving a car, using heavy machinery, or flying an airplane, for at least 6 hours after taking XYWAV. Those activities should not be done until you know how XYWAV affects you or your child.
- Keep XYWAV in a safe place to prevent abuse and misuse. Selling or giving away XYWAV may harm others and is against the law. Tell your doctor if you have ever abused or been dependent on alcohol, prescription medicines, or street drugs.
- Because of the risk of CNS depression, abuse, and misuse, XYWAV is available only by prescription, and filled through the central pharmacy in the XYWAV and XYREM REMS. You or your child must be enrolled in the XYWAV and XYREM REMS to receive XYWAV. For information on how to receive XYWAV, visit www.XYWAVXYREMREMS.com. Before you receive or your child receives XYWAV, your doctor or pharmacist will make sure that you understand how to take XYWAV safely and effectively. If you have any questions about XYWAV, ask your doctor or call the XYWAV and XYREM REMS at 1-866-997-3688.

What is XYWAV?

XYWAV is a prescription medicine used to treat:

- the following symptoms in people 7 years of age or older with narcolepsy:
 - sudden onset of weak or paralyzed muscles (cataplexy), or
 - excessive daytime sleepiness (EDS)
 - idiopathic hypersomnia (IH) in adults
- It is not known if XYWAV is safe and effective in children less than 7 years of age with narcolepsy.
It is not known if XYWAV is safe and effective in children with IH.

Do not take XYWAV if you or your child:

- takes other sleep medicines or sedatives (medicines that cause sleepiness)
- drinks alcohol
- has a rare problem called succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency

Before taking XYWAV, tell your doctor about all medical conditions, including if you or your child:

- have a history of drug abuse.
- have short periods of not breathing while sleeping (sleep apnea).
- has trouble breathing or has lung problems. You or your child may have a higher chance of having serious breathing problems when taking XYWAV.
- have or had depression or has tried to harm yourself or themselves. You or your child should be watched carefully for new symptoms of depression.
- has or had behavior or other psychiatric problems such as:

○ anxiety	○ seeing or hearing things that are not real (hallucinations)
○ feeling more suspicious (paranoia)	○ being out of touch with reality (psychosis)
○ acting aggressive	○ agitation

- have liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if XYWAV can harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. XYWAV passes into breast milk. You and your doctor should decide if you or your child will take XYWAV or breastfeed.

Tell your doctor about all the medicines you take or your child takes, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Especially, tell your doctor if you take or your child takes other medicines to help you or your child sleep (sedatives). Know the medicines you take or your child takes. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get or your child gets a new medicine.

How should I take or give XYWAV?

- Read the **Instructions for Use** at the end of this Medication Guide for detailed instructions on how to take XYWAV.
- Take or give XYWAV exactly as your doctor tells you to take or give it. Your doctor may change the dose or dosing routine if needed.
- Wait at least 2 hours after eating before taking or giving XYWAV.
- XYWAV can cause physical dependence and craving for the medicine when it is not taken as directed.
- Never change the dose without talking to your doctor.
- XYWAV can cause sleep very quickly without feeling drowsy. Some people fall asleep within 5 minutes and most fall asleep within 15 minutes. The time it takes to fall asleep might be different from night to night.
- Falling asleep quickly, including while standing or while getting up from the bed, has led to falls with injuries that have required some people to be hospitalized.
- XYWAV can be taken 1 time or 2 times a night as prescribed by your doctor.
- **If you or your child have been prescribed XYWAV 2 times a night:** divide the total nightly dose into 2 doses to be taken at bedtime and 2½ to 4 hours later.
 - **Adults:** Take the first XYWAV dose at bedtime while you are in bed and lie down immediately. Take the second XYWAV dose 2½ to 4 hours after the first XYWAV dose. You may want to set an alarm clock to make sure you wake up to take the second XYWAV dose. You should remain in bed after taking the first and second doses of XYWAV.
 - **Children:** Give the first XYWAV dose at bedtime or after an initial period of sleep, while your child is in bed and have them lie down immediately. Give the second XYWAV dose 2½ to 4 hours after the first XYWAV dose. You may want to set an alarm clock to make sure you wake up to give the second XYWAV dose. Your child should remain in bed after taking the first and second doses of XYWAV.
 - If you miss or your child misses the second XYWAV dose, skip that dose and do not take or give XYWAV again until the next night. Never take or give 2 XYWAV doses at 1 time.
- **If you have been prescribed XYWAV 1 time a night:** Take your XYWAV dose at bedtime while you are in bed and lie down immediately. You should remain in bed after taking XYWAV.
- If you take or your child takes too much XYWAV, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of XYWAV?

XYWAV can cause serious side effects, including:

- See “What is the most important information I should know about XYWAV?”
- **breathing problems, including:**
 - slower breathing.
 - trouble breathing.
 - short periods of not breathing while sleeping (sleep apnea). People who already have breathing or lung problems have a higher chance of having breathing problems when they take XYWAV.
- **mental health problems, including:**
 - confusion
 - seeing or hearing things that are not real (hallucinations)
 - unusual or disturbing thoughts (abnormal thinking)
 - feeling anxious or upset
 - depression
 - thoughts of killing yourself or trying to kill yourself
 - increased tiredness
 - feelings of guilt or worthlessness
 - difficulty concentrating

Call your doctor right away if you have or your child has symptoms of mental health problems, or a change in weight or appetite.

- **sleepwalking.** Sleepwalking can cause injuries. Call your doctor if you start or your child starts sleepwalking. Your doctor should check you or your child.

The most common side effects of XYWAV in adults with narcolepsy or IH include:

- | | |
|--------------------------------------|--|
| • nausea | • dry mouth |
| • headache | • parasomnia (a sleep disorder that can include abnormal dreams, abnormal rapid eye movement (REM) sleep, sleep paralysis, sleep talking, sleep terror, sleep-related eating disorder, sleepwalking and other abnormal sleep-related events) |
| • dizziness | |
| • anxiety | |
| • insomnia | |
| • decreased appetite | |
| • excessive sweating (hyperhidrosis) | • somnolence |
| • vomiting | • fatigue |
| • diarrhea | • tremor |

The most common side effects of XYREM (which also contains oxybate like XYWAV) in children include:

- | | |
|--------------|----------------------|
| • nausea | • weight decrease |
| • bedwetting | • decreased appetite |
| • vomiting | • dizziness |
| • headache | • sleepwalking |

These are not all the possible side effects of XYWAV. **For more information, ask your doctor or pharmacist.**

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store XYWAV?

- Store XYWAV in the original bottle prior to mixing with water. After mixing with water, store XYWAV in the pharmacy containers with child-resistant caps provided by the pharmacy.
- Store XYWAV at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- XYWAV solution prepared after mixing with water should be taken within 24 hours.
- When you have finished using a XYWAV bottle:
 - empty any unused XYWAV down the sink drain.
 - cross out the label on the XYWAV bottle with a marker.
 - place the empty XYWAV bottle in the trash.

XYWAV comes in a child-resistant package.

Keep XYWAV and all medicines out of the reach of children and pets.

General information about the safe and effective use of XYWAV.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use XYWAV for a condition for which it was not prescribed. Do not give XYWAV to other people, even if they have the same symptoms. It may harm them.

You can ask your pharmacist or doctor for information about XYWAV that is written for health professionals.

What are the ingredients in XYWAV?

Active ingredients: calcium oxybate, magnesium oxybate, potassium oxybate, and sodium oxybate (gamma-hydroxybutyrate (GHB)).

Inactive ingredients: purified water and sucralose

Distributed By:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Palo Alto, CA 94306

For more information, go to www.XYWAVXYREMREMS.com or call the XYWAV and XYREM REMS at 1-866-997-3688.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Revised: 07/2025

INSTRUCTIONS FOR USE
XYWAV® (ZYE wave)
(calcium, magnesium, potassium, and sodium oxybates)
oral solution, CIII

This Instructions for Use contains information on how to take XYWAV. Read this Instructions for Use carefully before you (or your child) start taking XYWAV and each time you (or your child) get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your doctor about your (or your child's) medical condition or treatment.

Important Information:

- **Your doctor and pharmacist will provide instructions to take XYWAV 2 times a night or 1 time a night.**
 - **For 2 times a night, you will need to split your (or your child's) prescribed XYWAV dose into 2 separate pharmacy containers for mixing.**
 - **For 1 time a night, you will use the dosing syringe to draw up your prescribed XYWAV dose and empty the dose into 1 pharmacy container for mixing. You will only need 1 pharmacy container to prepare your dose.**
- **You (or your child) should take XYWAV while in bed. Lie down immediately after taking XYWAV and remain in bed afterwards.**
- **You will need to mix XYWAV with water before you take or give your child the dose.**
- **Safely store the prepared XYWAV doses and take within 24 hours after mixing. If the prepared dose was not taken within this time, throw the mixture away. See "Throwing away (disposing of) XYWAV" section below for instructions about how to safely throw away XYWAV.**
- **The pharmacy container(s) may be rinsed out with water and emptied into the sink drain.**

Supplies you will need for mixing and taking (or giving your child) XYWAV. See Figure A:

- Bottle of XYWAV medicine
- Dosing syringe for measuring and dispensing the XYWAV dose
- Measuring cup that is able to measure about $\frac{1}{4}$ cup of water (not provided with the XYWAV shipment)
- 1 or 2 **empty** pharmacy containers with child-resistant caps for mixing, storing, and taking the XYWAV doses
- Alarm clock if you take XYWAV 2 times a night (not pictured)
- Medication Guide

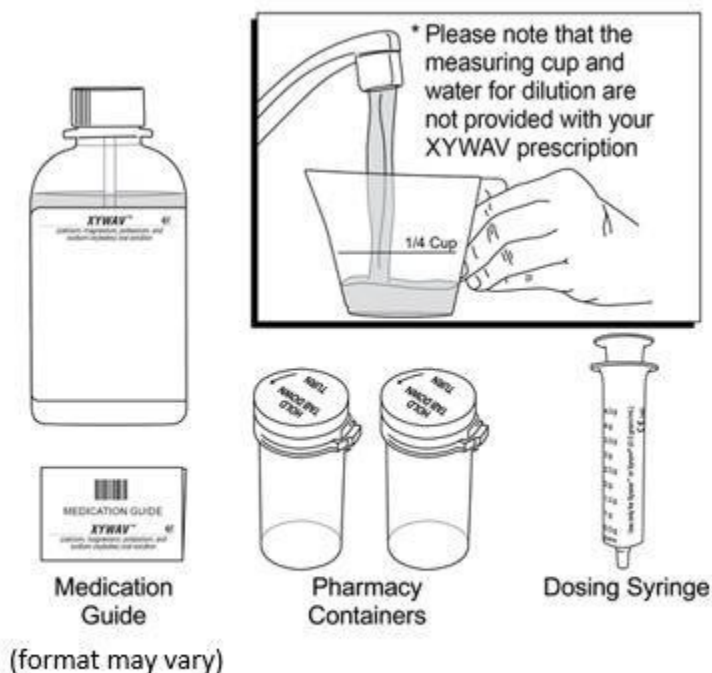


Figure A

Note: If you or your child are prescribed XYWAV 2 times a night, see the instructions for 2 times a night dosing. If you are prescribed XYWAV 1 time a night, see the instructions for 1 time a night dosing.

2 times a night dosing

Step 1. Setup

- Take the XYWAV bottle, syringe, and pharmacy containers out of the shipping box.
- Take the syringe out of the plastic wrapper. Use only the syringe provided with the XYWAV prescription.
- Fill a measuring cup (not provided) with about $\frac{1}{4}$ cup of water available for mixing your (or your child's) dose.

- **Make sure the pharmacy containers are empty.**
- Open both pharmacy containers by holding the tab under the cap and turning counterclockwise (to the left). See Figure B

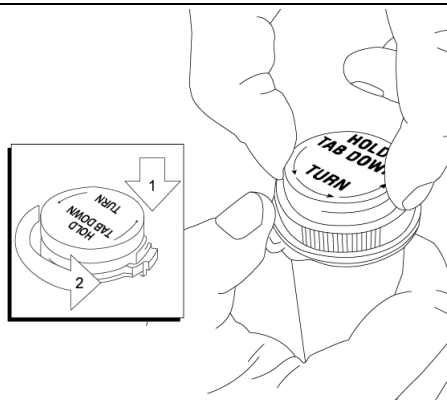


Figure B

- Remove the tamper evident band by pulling at the perforations and then remove the child-resistant bottle cap from the XYWAV bottle by pushing down while turning the cap counterclockwise. See Figure C

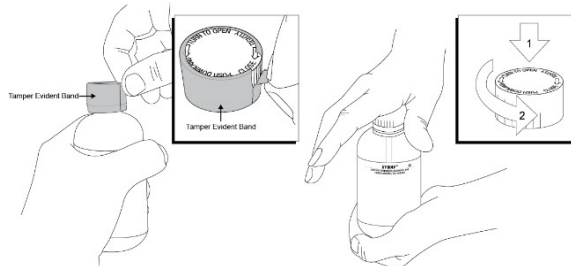


Figure C

Step 2. Prepare the first XYWAV dose (prepare before bedtime)

Place the XYWAV bottle on a hard, flat surface and grip the bottle with one hand. Firmly press the syringe into the center opening of the bottle with the other hand. See Figure D

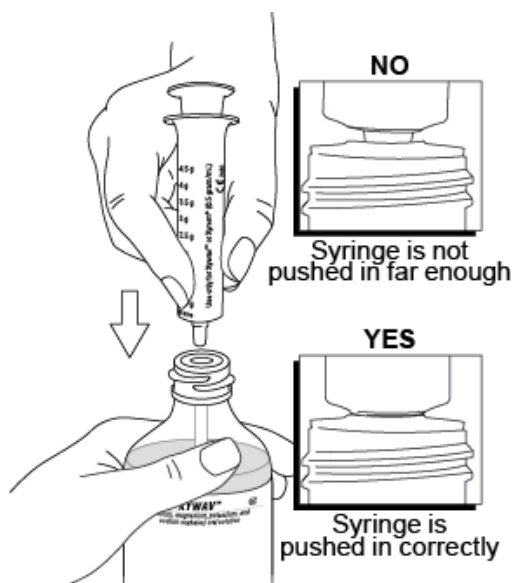


Figure D

Pull back on the plunger until the medicine flows into the syringe and the liquid level is lined up with the marking on the syringe that matches your or your child's dose. See Figure E

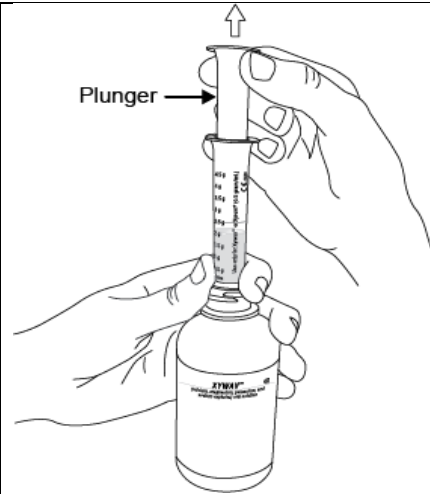


Figure E

Note: The XYWAV medicine will not flow into the syringe unless you keep the bottle upright.

Figure F shows an example of drawing up a 2.25 g dose of XYWAV. Figure G shows an example if an air space forms when drawing up the medicine.

Note: If an air space forms between the plunger and the liquid when drawing up the medicine, line up the liquid level with the marking on the syringe that matches your (or your child's) dose. See Figure G

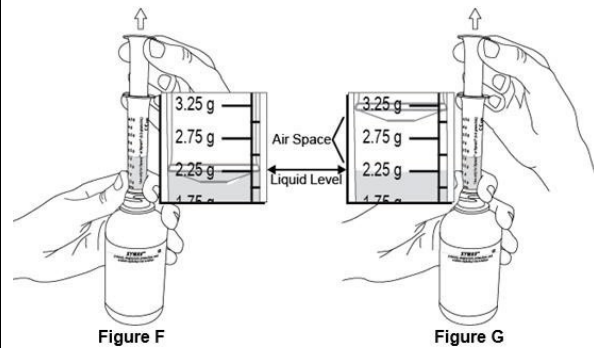


Figure F

Figure G

- After you draw up the first divided dose, remove the syringe from the opening of the XYWAV bottle.
- Empty all of the medicine from the syringe into one of the provided **empty** pharmacy containers by pushing down on the plunger until it stops. See Figure H



Figure H

- Using a measuring cup, pour about $\frac{1}{4}$ cup of water into the pharmacy container. **Be careful to add only water to the pharmacy container and not more XYWAV.**
- **All shipped bottles of XYWAV contain the concentrated medicine. Water for mixing the medicine is not provided in the shipment.**
- After mixing the medicine and water in the provided pharmacy container, place the child-resistant cap on the filled pharmacy container and turn the cap clockwise (to the right) until it clicks and locks into its child-resistant position. See Figure I.
- Caution: the pharmacy container cap is reversible with a non-child resistant side. See Figure J. Make sure the child-resistant side of the cap is used to prevent access to the medicine by children.

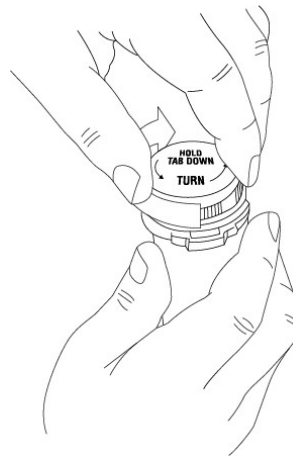


Figure I

Cap shown in child-resistant position.



Figure J

Note: Do not place the cap back on the container in a non-child resistant position as shown.

Step 3. Prepare the second XYWAV dose (prepare before bedtime)

- Repeat Step 2 drawing up the amount of medicine prescribed for your (or your child's) second dose:
 - emptying the syringe into the second pharmacy container
 - adding about $\frac{1}{4}$ cup of water and
 - closing the pharmacy container

Step 4. Store the prepared XYWAV doses

- Put the cap back on the XYWAV bottle and store the XYWAV bottle and both prepared doses in a safe and secure place. Store in a locked place if needed.
- Keep the XYWAV bottle and both prepared XYWAV doses out of the reach of children and pets.
- Rinse the syringe out with water and squirt the liquid into the sink drain by pushing down on the plunger until it stops.

Step 5. Take or give the first XYWAV dose

- At bedtime, and before you take (or give) the first XYWAV dose, put the second XYWAV dose in a safe place. Caregivers should make sure all XYWAV doses are kept in a safe place until given. You may want to set an alarm clock for 2½ to 4 hours later to make sure you wake up to take (or give) the second dose.
- When it is time to take (or give) the first XYWAV dose, remove the cap from the pharmacy container by pressing down on the child-resistant locking tab and turning the cap counterclockwise.
- Drink (or have your child drink) all of the first XYWAV dose while sitting in bed. Put the cap back on the first pharmacy container and immediately lie down to sleep (or have your child lie down to sleep).
- You (or your child) should fall asleep soon. Some people fall asleep within 5 minutes and most fall asleep within 15 minutes. Some patients take less time to fall asleep, and some take more time. The time it takes you (or your child) to fall asleep might be different from night to night.

Step 6. Take or give the second XYWAV dose

- When you wake up 2½ to 4 hours later for your (or your child's) second dose of XYWAV, take the cap off the second pharmacy container.
- If you (or your child) wake up before the alarm and it has been at least 2½ hours since the first XYWAV dose, turn off the alarm and take (or give your child) the second XYWAV dose.
- Drink (or have your child drink) all of the second XYWAV dose while sitting in bed. Put the cap back on the second pharmacy container and immediately lie down (or have your child lie down) to continue sleeping.

1 time a night dosing
for use in adults with idiopathic hypersomnia

Step 1. Setup

- Take the XYWAV bottle, syringe, and 1 pharmacy container out of the shipping box.
- Take the syringe out of the plastic wrapper. Use only the syringe provided with the XYWAV prescription.
- Fill a measuring cup (not provided) with about $\frac{1}{4}$ cup of water available for mixing with your dose.

- **Make sure the pharmacy container is empty.**
- Open the pharmacy container by holding the tab under the cap and turning counterclockwise (to the left). See Figure B

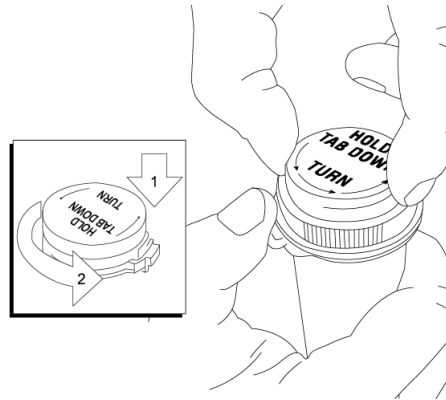


Figure B

- Remove the tamper evident band by pulling at the perforations and then remove the child-resistant bottle cap from the XYWAV bottle by pushing down while turning the cap counterclockwise. See Figure C

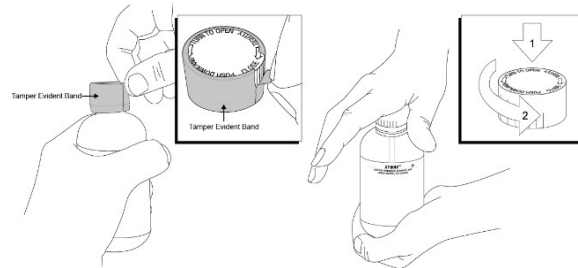


Figure C

Step 2. Prepare the XYWAV dose (prepare before bedtime)

Place the XYWAV bottle on a hard, flat surface and grip the bottle with one hand. Firmly press the syringe into the center opening of the bottle with the other hand. See Figure D

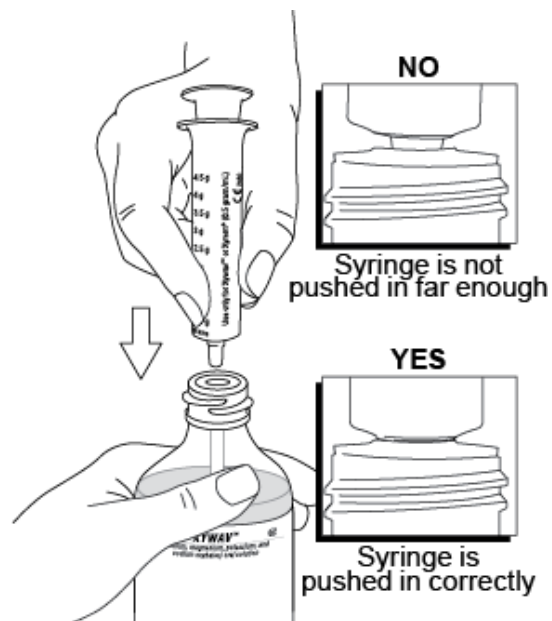


Figure D

Pull back on the plunger until the medicine flows into the syringe and the liquid level is lined up with the marking on the syringe that matches your dose. You may need to draw up the medicine a second time to make up your total prescribed dose.

See Figure E

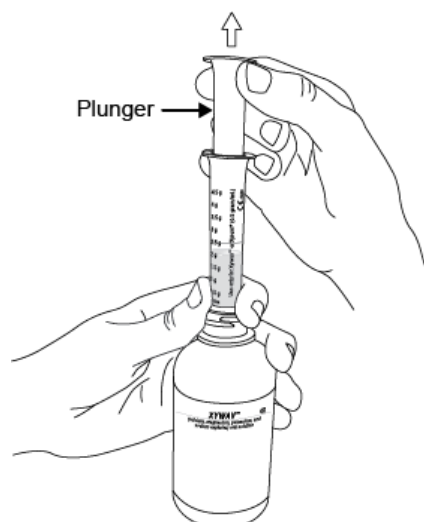


Figure E

Note: The XYWAV medicine will not flow into the syringe unless you keep the bottle upright.

Figure F shows an example of drawing up 2.25 g of XYWAV. Figure G shows an example if an air space forms when drawing up the medicine.

Note: If an air space forms between the plunger and the liquid when drawing up the medicine, line up the liquid level with the marking on the syringe that matches your dose. See Figure G

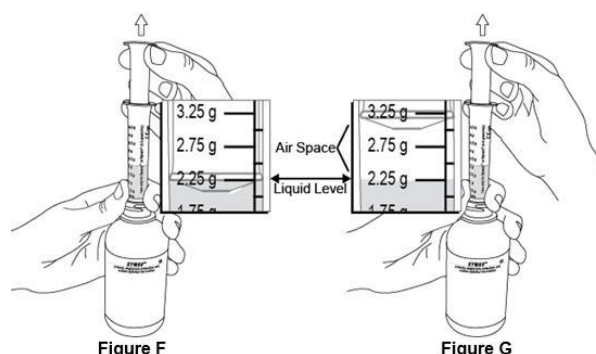


Figure F

Figure G

- After you draw up the medicine, remove the syringe from the opening of the XYWAV bottle.
- Empty all of the medicine from the syringe into a single provided **empty** pharmacy container by pushing down on the plunger until it stops. See Figure H
- For doses requiring 2 draws from the XYWAV bottle, empty the second draw into the same pharmacy container.

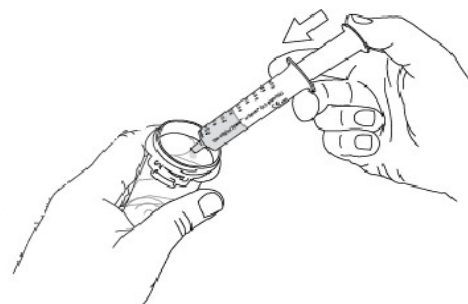
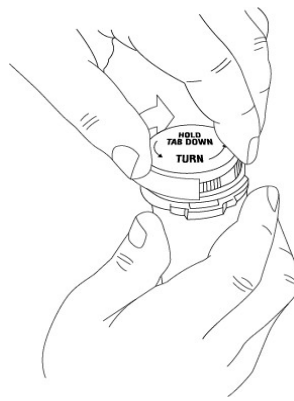


Figure H

- After you finish adding your XYWAV dose to the pharmacy container, use a measuring cup to pour about $\frac{1}{4}$ cup of water into the pharmacy container. **Be careful to add only water to the pharmacy container and not more XYWAV.**
- **All shipped bottles of XYWAV contain the concentrated medicine. Water for mixing the medicine is not provided in the shipment.**
- After mixing the medicine and water in the provided pharmacy container, place the child-resistant cap on the filled pharmacy container and turn the cap clockwise (to the right) until it clicks and locks into its child-resistant position. See Figure I.
- Caution: the pharmacy container cap is reversible with a non-child resistant side. See Figure J. Make sure the child-resistant side of the cap is used to prevent access to the medicine by children.



Cap shown in child-resistant position.

Figure I



Note: Do not place the cap back on the container in a non-child resistant position as shown.

Figure J

Step 3. Store the prepared XYWAV dose

- Put the cap back on the XYWAV bottle and store the XYWAV bottle and the prepared dose in a safe and secure place. Store in a locked place if needed.
- Keep the XYWAV bottle and the prepared XYWAV dose out of the reach of children and pets.
- Rinse the syringe out with water and squirt the liquid into the sink drain by pushing down on the plunger until it stops.

Step 4. Take the XYWAV dose

- Make sure the XYWAV dose is kept in a safe place until taken.
- When it is time to take the XYWAV dose, remove the cap from the pharmacy container by pressing down on the child-resistant locking tab and turning the cap counterclockwise.
- Drink all of the XYWAV dose while sitting in bed. Put the cap back on the pharmacy container and immediately lie down to sleep.
- You should fall asleep soon. Some people fall asleep within 5 minutes and most fall asleep within 15 minutes. Some patients take less time to fall asleep, and some take more time. The time it takes you to fall asleep might be different from night to night.

How should I store XYWAV?

- Store XYWAV in the original bottle prior to mixing with water. After mixing, store XYWAV in the pharmacy containers provided by the pharmacy. The cap on the original bottle is child-resistant. The pharmacy container cap is child-resistant only when the child-resistant side of the cap is used.
- Store XYWAV at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- XYWAV solution prepared after mixing with water should be taken within 24 hours or emptied down the sink drain.

Throwing away (disposing of) XYWAV

- When you have finished using a XYWAV bottle:
 - empty any unused XYWAV down the sink drain
 - cross out the label on the XYWAV bottle with a marker (not provided with the XYWAV shipment)
 - place the empty XYWAV bottle in the trash
- **Keep XYWAV and all medicines out of the reach of children and pets.**

Distributed By:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, CA 94306

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 7/2025