SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natriumoxybaat Accord 500 mg/ml, drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 500 mg natriumoxybaat
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Hulpstof met bekend effect:
Elke ml oplossing bevat ongeveer 91 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.
De drank is een heldere, kleurloze, vloeibare oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van narcolepsie met kataplexie bij volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een gekwalificeerde specialist in de behandeling van slaapstoornissen en dient onder diens begeleiding te blijven.

Dosering

De aanbevolen begindosis is 4,5 g natriumoxybaat per dag verdeeld over twee gelijke doses van 2,25 g/dosis. Het effect van de dosis dient te worden afgesteld op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4) tot maximaal 9 g/dag, verdeeld over twee gelijke doses van 4,5 g/dosis, door de dosis naar boven of naar beneden bij te stellen in stappen van 1,5 g/dag (d.w.z. 0,75 g/dosis). Er wordt een periode van minimaal één tot twee weken tussen de dosisverhogingen aangeraden. De dosis van 9 g/dag dient niet te worden overschreden, vanwege het mogelijke optreden van ernstige symptomen bij doses van 18 g/dag of meer (zie rubriek 4.4).

Eenmalige doses van 4,5 g dienen niet te worden gegeven, tenzij de patiënt hieraan voorafgaand op dit doseringsniveau was ingesteld.

Stopzetting van de behandeling met Natriumoxybaat Accord
De effecten van stopzetting van de behandeling met natriumoxybaat zijn niet systematisch beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken (zie rubriek 4.4).

Indien de patiënt gedurende meer dan 14 opeenvolgende dagen stopt met het gebruik van dit middel, dient het hervatten van de behandeling met de laagste dosis te gebeuren.

Als natriumoxybaat en valproaat gelijktijdig worden gebruikt (zie rubriek 4.5), wordt aanbevolen de dosis natriumoxybaat met 20% te verlagen. De aanbevolen begindosis voor natriumoxybaat, in geval van gelijktijdig gebruik met valproaat, is 3,6 g/dag, oraal toegediend via twee gelijk verdeelde doses van ongeveer 1,8 g. Indien gelijktijdig gebruik gerechtvaardigd is, dienen de patiëntenrespons en verdraagbaarheid gecontroleerd te worden en de dosis dient overeenkomstig aangepast te worden (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen
Oudere patiënten dienen bij het innemen van natriumoxybaat nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van een gestoorde motorische en/of cognitieve functie (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis
De begindosis dient te worden gehalveerd bij alle patiënten met een leverfunctiestoornis en de respons op dosisverhogingen dient nauwlettend te worden geobserveerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis
Alle patiënten met een gestoorde nierfunctie dienen een dieetadvies te overwegen om hun inname van natrium te verminderen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van natriumoxybaat bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Natriumoxybaat Accord dient oraal te worden ingenomen bij het slapengaan en vervolgens weer 2,5 tot 4 uur later. Het wordt aangeraden beide doses Natriumoxybaat Accord op hetzelfde tijdstip voor het naar bed gaan te bereiden. Natriumoxybaat Accord wordt geleverd met een doseerspuit voorzien van schaalverdeling en twee maatbekertjes van 90 ml voorzien van kindveilige doppen. Vóór inname moet iedere afgemeten dosis Natriumoxybaat Accord in het maatbekertje gegoten en verdund worden met 60 ml water. Aangezien voedselinname de biologische beschikbaarheid van natriumoxybaat aanzienlijk vermindert, dienen patiënten hun avondeten ten minste enkele uren (2-3 uur) vóór het innemen van de eerste dosis Natriumoxybaat Accord bij het slapengaan, te nuttigen. Patiënten dienen altijd even veel tijd te laten tussen de maaltijd en de eerste dosisinname. Doses dienen binnen 24 uur na bereiding te worden ingenomen of anders weggegooid te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een ernstige depressie.

Patiënten met succinaat semialdehyde dehydrogenase (SSADH-)deficiëntie.

Patiënten die worden behandeld met opiaten of barbituraten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Natriumoxybaat Accord heeft het potentieel om een ademhalingsdepressie te veroorzaken

Ademhalings- en CZS-depressie
Natriumoxybaat heeft ook het potentieel om ademhalingsdepressie te veroorzaken. Bij een vastende gezonde proefpersoon werden na een eenmalige inname van 4,5 g (tweemaal de aanbevolen begindosis) apneu en ademhalingsdepressie waargenomen. Patiënten dient gevraagd te worden naar tekenen van een depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS) of de ademhaling. Bijzondere voorzichtigheid is geboden

bij patiënten met een onderliggende ademhalingsstoornis. Vanwege het hoger risico op slaapapneu dienen patiënten met een BMI ≥ 40 kg/m^2 tijdens het gebruik van natriumoxybaat nauwlettend te worden gecontroleerd.

Circa 80% van de patiënten die tijdens klinische onderzoeken natriumoxybaat kregen, bleven CZS-stimulerende middelen gebruiken. Of dit de ademhaling ‘s nachts beïnvloedde, is niet bekend. Voordat de dosis natriumoxybaat wordt verhoogd (zie rubriek 4.2), dienen de voorschrijvende artsen zich ervan bewust te zijn dat slaapapneu voorkomt bij maximaal 50% van de patiënten met narcolepsie.

- *Benzodiazepinen*

Gezien het mogelijk verhoogd risico op ademhalingsdepressie dient het gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en natriumoxybaat vermeden te worden.

- *Alcohol en CZS-depressiva*

Het gecombineerd gebruik van alcohol, of enig ander CZS-depressief geneesmiddel, met natriumoxybaat kan resulteren in een versterking van de CZS-depressieve effecten van natriumoxybaat evenals in een verhoogd risico op ademhalingsdepressie. Daarom dienen patiënten gewaarschuwd te worden voor het gebruik van alcohol in combinatie met natriumoxybaat.

- *Gammahydroxybutyraat (GHB) dehydrogenaseremmers*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met valproaat of andere GHB-dehydrogenaseremmers, aangezien farmacokinetische en farmacodynamische interacties waargenomen werden bij gelijktijdige toediening van natriumoxybaat met valproaat (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik gerechtvaardigd is, moet een aanpassing van de dosis overwogen worden (zie rubriek 4.2). Daarenboven dienen de patiëntenrespons en verdraagbaarheid nauwkeurig gecontroleerd te worden en de dosis dient overeenkomstig aangepast te worden.

- *Topiramaat*

Geval(len) van coma en verhoogde GHB-plasmaconcentraties zijn klinisch geobserveerd na gelijktijdige toediening van natriumoxybaat en topiramaat. Patiënten moeten daarom gewaarschuwd worden voor het gebruik van topiramaat in combinatie met natriumoxybaat (zie rubriek 4.5).

<u>Misbruikpotentieel en afhankelijkheid</u>

Natriumoxybaat, net als het natriumzout van GHB, is een werkzame stof met een CZS-depressieve werking en met een zeer bekend misbruikpotentieel. Voorafgaand aan de behandeling dienen artsen patiënten te beoordelen op een voorgeschiedenis van of vatbaarheid voor drugsmisbruik. Patiënten dienen routinematig te worden gecontroleerd en in geval van vermoedelijk misbruik dient de behandeling met natriumoxybaat te worden stopgezet.

Er zijn gevallen van verslaving gerapporteerd na illegaal gebruik van GHB in frequent herhaalde doses (18 tot 250 g/dag) die boven het therapeutische dosisbereik liggen. Hoewel het niet duidelijk aangetoond is dat verslaving kan optreden bij patiënten die natriumoxybaat in therapeutische doses nemen, kan deze mogelijkheid niet worden uitgesloten.

<u>Patiënten met porfyrie</u>

Natriumoxybaat wordt onveilig geacht bij patiënten met porfyrie, aangezien bij dieren of in-vitro-systemen werd aangetoond dat het porphyrogeen is.

<u>Neuropsychiatrische voorvallen</u>

Patiënten kunnen verward raken tijdens de behandeling met natriumoxybaat. Als dit gebeurt, dienen zij volledig te worden geëvalueerd en dient een gepaste interventie op individuele basis te worden overwogen. Andere neuropsychiatrische voorvallen omvatten angst, psychose, paranoia, hallucinaties en agitatie. Het optreden van denkstoornissen waaronder gedachten om gewelddadige feiten te plegen (waaronder anderen letsels toebrengen) en/of abnormaal gedrag, wanneer patiënten worden behandeld met natriumoxybaat, vereist een zorgvuldige en onmiddellijke evaluatie.

Het optreden van depressie wanneer patiënten worden behandeld met natriumoxybaat, vereist een zorgvuldige en onmiddellijke evaluatie. Patiënten met een depressieve aandoening en/of suïcidepoging in hun anamnese, dienen extra nauwlettend te worden geobserveerd wat betreft het optreden van depressieve symptomen tijdens het gebruik van natriumoxybaat. Het gebruik van Natriumoxybaat Accord is gecontra-indiceerd bij een ernstige depressie (zie rubriek 4.3).

Als een patiënt last krijgt van urine- of faecesincontinentie tijdens de therapie met natriumoxybaat, dient de voorschrijvende arts vervolgonderzoeken te overwegen om onderliggende etiologieën uit te sluiten.

Er is melding gemaakt van slaapwandelen bij patiënten die in klinische onderzoeken met natriumoxybaat werden behandeld. Het is onduidelijk of sommige of al deze aanvallen overeenkomen met echt somnambulisme (een parasomnia die zich voordoet tijdens de non-REM-slaap) of met een andere specifieke medische aandoening. Het risico op letsels of zelfbeschadiging dient in gedachten te worden gehouden bij iedere patiënt met slaapwandelen. Daarom dienen de aanvallen van slaapwandelen volledig te worden geëvalueerd en dienen passende interventies te worden overwogen.

Gebruik van natrium
Patiënten die natriumoxybaat gebruiken, hebben een extra dagelijkse inname van natrium die varieert van 0,82 g (voor een dosis natriumoxybaat van 4,5 g/dag) tot 1,6 g (voor een dosis natriumoxybaat van 9 g/dag). Bij de behandeling van patiënten met hartfalen, hypertensie of verminderde nierfunctie dient een advies te worden overwogen om de inname van natrium te verminderen (zie rubrieken 4.2 en 4.9).

Ouderen
Er is zeer beperkte ervaring met natriumoxybaat bij ouderen. Daarom dienen oudere patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van een gestoorde motorische en/of cognitieve functie bij het innemen van natriumoxybaat.

Patiënten met epilepsie
Bij patiënten die werden behandeld met natriumoxybaat zijn convulsies waargenomen. Bij patiënten met epilepsie is de veiligheid en werkzaamheid van natriumoxybaat niet vastgesteld en daarom wordt het gebruik ervan niet aangeraden.

Terugslag met tegenovergestelde effecten en onttrekkingssyndroom
De effecten van stopzetting van de behandeling met natriumoxybaat zijn niet systematisch beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken. Bij sommige patiënten kan kataplexie met een grotere frequentie terugkomen na het stopzetten van de therapie met natriumoxybaat; dit kan echter te wijten zijn aan de normale variabiliteit van de ziekte. Hoewel de ervaring in klinische onderzoeken met natriumoxybaat bij narcolepsie-/kataplexiepatiënten in therapeutische doses geen duidelijk bewijs aantoont van een onttrekkingssyndroom, werden in zeldzame gevallen voorvallen als slapeloosheid, hoofdpijn, angstgevoelens, duizeligheid, slaapstoornis, slaperigheid, hallucinatie en psychotische stoornissen waargenomen na het stopzetten van de behandeling met GHB.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van alcohol met natriumoxybaat kan de CZS-depressieve werking van natriumoxybaat versterken. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor het gebruik van alcoholische dranken in combinatie met natriumoxybaat.

Natriumoxybaat dient niet worden gebruikt in combinatie met kalmerende hypnotica of andere CZS-depressiva.

Kalmerende hypnotica
Onderzoeken bij gezonde volwassenen naar de geneesmiddelinteracties van natriumoxybaat (eenmalige dosis van 2,25 g) en lorazepam (eenmalige dosis van 2 mg) en zolpidem tartraat (eenmalige dosis van 5 mg) toonden geen farmacokinetische interacties aan. Na gelijktijdige toediening van natriumoxybaat (2,25 g) en lorazepam (2 mg) werd toegenomen slaperigheid waargenomen. De farmacodynamische interactie

met zolpidem is niet vastgesteld. Wanneer hogere doses natriumoxybaat tot en met 9 g/dag worden gecombineerd met hogere doses hypnotica (binnen het aanbevolen doseringsbereik) kunnen farmacodynamische interacties, die verband houden met verschijnselen van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel en/of ademhalingsdepressie, niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Tramadol
Onderzoek bij gezonde volwassenen naar de geneesmiddelinteractie van natriumoxybaat (eenmalige dosis van 2,25 g) en tramadol (eenmalige dosis van 100 mg) toonde geen farmacokinetische/farmacodynamische interactie aan. Wanneer hogere doses natriumoxybaat tot en met 9 g/dag worden gecombineerd met hogere doses opiaten (binnen het aanbevolen doseringsbereik) kunnen farmacodynamische interacties, die verband houden met verschijnselen van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel en/of ademhalingsdepressie, niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Antidepressiva
Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties bij gezonde volwassenen toonden geen farmacokinetische interacties aan tussen natriumoxybaat (eenmalige dosis van 2,25 g) en de antidepressiva protriptyline hydrochloride (eenmalige dosis van 10 mg) en duloxetine (60 mg tijdens steady state). Wanneer eenmalige doses van alleen natriumoxybaat (2,25 g) werden vergeleken met natriumoxybaat (2,25 g) in combinatie met duloxetine (60 mg tijdens steady state), werden geen bijkomende effecten op de slaperigheid waargenomen. Antidepressiva zijn gebruikt bij de behandeling van kataplexie. Een mogelijk additief effect van antidepressiva en natriumoxybaat kan niet worden uitgesloten. Wanneer natriumoxybaat gelijktijdig wordt toegediend met tricyclische antidepressiva neemt de kans op bijwerkingen toe.

Modafinil
Onderzoek naar geneesmiddelinteracties bij gezonde volwassenen toonde geen farmacokinetische interactie aan tussen natriumoxybaat (eenmalige dosis van 4,5 g) en modafinil (eenmalige dosis van 200 mg). Natriumoxybaat werd gelijktijdig toegediend met CZS-stimulerende middelen bij circa 80% van de patiënten in klinische onderzoeken rond narcolepsie. Of dit de ademhaling ‘s nachts beïnvloedde, is niet bekend.

Omeprazol
Gelijktijdige toediening van omeprazole heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van natriumoxybaat. De dosis natriumoxybaat hoeft daarom niet te worden aangepast, wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend met protonpompremmers.

Ibuprofen
Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties bij gezonde volwassenen toonden geen farmacokinetische interacties aan tussen natriumoxybaat en ibuprofen.

Diclofenac
Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties bij gezonde volwassenen toonden geen farmacokinetische interacties aan tussen natriumoxybaat en diclofenac. Gelijktijdige toediening van natriumoxybaat en diclofenac bij gezonde vrijwilligers verminderde stoornissen in de aandacht die waren veroorzaakt door de toediening van enkel Natriumoxybaat Accord, gemeten met behulp van psychometrische tests.

GHB-dehydrogenaseremmers
Aangezien natriumoxybaat gemetaboliseerd wordt door GHB-dehydrogenase is er een mogelijk risico op interactie met geneesmiddelen die dit enzym stimuleren of remmen (bijvoorbeeld valproaat, fenytoïne of ethosuximide) (zie rubriek 4.4).

De gelijktijdige toediening van natriumoxybaat (6 g per dag) en valproaat (1250 mg per dag) resulteerde in een verhoging van de systemische blootstelling aan natriumoxybaat met ongeveer 25% en geen significante verandering in C_{max}. Er werd geen effect op de farmacokinetiek van valproaat waargenomen. De resulterende farmacodynamische effecten, inclusief verhoogde stoornis in de cognitieve functie en

slaperigheid, waren groter bij gelijktijdige toediening dan die waargenomen bij de toediening van elk geneesmiddel afzonderlijk.

Topiramaat
Mogelijke farmacodynamische en farmacokinetische interacties kunnen niet uitgesloten worden wanneer natriumoxybaat gelijktijdig gebruikt wordt met topiramaat, aangezien klinische geval(len) van coma en verhoogde GHB-plasmaconcentraties gemeld werden bij een of meer patiënten die gelijktijdig met natriumoxybaat en topiramaat behandeld werden (zie rubriek 4.4).

In-vitro-onderzoeken met gepoolde humane levermicrosomen duiden erop dat natriumoxybaat geen significant remmende werking heeft op de activiteiten van de humane iso-enzymen (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Onderzoek bij dieren wijst geen teratogeniciteit uit, maar zowel in studies met ratten als konijnen werd embryonale letaliteit gezien (zie rubriek 5.3).

Gegevens van een beperkt aantal zwangere vrouwen, blootgesteld in het eerste trimester van de zwangerschap, duiden op een mogelijk toegenomen risico op spontane abortus. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Beperkte gegevens afkomstig uit het tweede en derde trimester van zwangere patiënten duiden niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit van natriumoxybaat.

Natriumoxybaat wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Natriumoxybaat en/of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Veranderingen in slaappatronen werden waargenomen bij kinderen die borstvoeding kregen van moeders die er aan werden blootgesteld, hetgeen consistent zou kunnen zijn met de effecten van natriumoxybaat op het zenuwstelsel. Natriumoxybaat mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van natriumoxybaat op de vruchtbaarheid. Studies bij mannelijke en vrouwelijke ratten die blootgesteld werden aan doses GHB van maximaal 1000 mg/kg/dag, hebben geen schadelijk effect op de vruchtbaarheid aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Natriumoxybaat heeft een belangrijke invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Gedurende tenminste 6 uur na het innemen van natriumoxybaat mogen patiënten geen activiteiten ondernemen die volledige geestelijke alertheid of motorische coördinatie vereisen, zoals het bedienen van machines of besturen van voertuigen.
Wanneer patiënten voor het eerst beginnen met het innemen van natriumoxybaat, moeten zij uiterst voorzichtig zijn met het besturen van een voertuig, het bedienen van zware machines of het uitvoeren van andere taken die gevaarlijk kunnen zijn of volledige geestelijke alertheid vereisen, totdat zij weten of dit geneesmiddel de volgende dag nog steeds enige invloed op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest voorkomende bijwerkingen die bij 10% tot 20% van de patiënten werden gerapporteerd, zijn duizeligheid, misselijkheid en hoofdpijn. De meest ernstige bijwerkingen zijn zelfmoordpoging, psychose, ademhalingsdepressie en convulsie.

De veiligheid en werkzaamheid van natriumoxybaat voor de behandeling van narcolepsiesymptomen is vastgesteld in vier multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met parallelle groepen bij patiënten met narcolepsie met kataplexie, met uitzondering van één studie waarbij kataplexie niet vereist was voor deelname aan het onderzoek. Twee Fase 3 en één Fase 2 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met parallelle groepen werden uitgevoerd om de indicatie van natriumoxybaat voor fibromyalgie vast te stellen. Daarnaast werden gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde crossover onderzoeken naar geneesmiddelinteracties met ibuprofen, diclofenac en valproaat uitgevoerd bij gezonde proefpersonen, waarvan een samenvatting staat in rubriek 4.5.

Naast de bijwerkingen die gerapporteerd werden tijdens klinische studies, werden er ook bijwerkingen tijdens de post-marketingervaring gemeld. Het is niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie van hun incidentie in de te behandelen populatie.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen staan gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse.

Schatting van de frequentie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	nasofaryngitis, sinusitis
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	anorexia, verminderde eetlust
	Niet bekend	dehydratie, gestimuleerde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	depressie, kataplexie, angst, abnormale dromen, verwardheidstoestand, desoriëntatie, nachtmerries, slaapwandelen, slaapstoornis, slapeloosheid, doorslaapstoornis, nervositeit
	Soms	zelfmoordpoging, psychose, paranoia, hallucinatie, abnormale gedachten, agitatie, moeilijk inslapen
	Niet bekend	zelfmoordgedachten, moordgedachte, agressie, euforische gemoedstoestand, slaapgerelateerde eetstoornis, paniekaanval, manische en bipolaire stoornis, waanstoornis, bruxisme, prikkelbaarheid en verhoogd libido
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	slaapverlamming, somnolentie, tremor, evenwichtsstoornis, aandachtsstoornis, hypo-esthesie, paresthesie, sedatie, dysgeusie
	Soms	myoclonie, amnesie, restless legs syndroom
	Niet bekend	convulsie, bewustzijnsverlies, dyskinesie
Oogaandoeningen	Vaak	wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	vertigo
	Niet bekend	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Vaak	hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	dyspnoe, snurken, verstopte neus
	Niet	ademhalingsdepressie, slaapapneu

	bekend	
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	misselijkheid (frequentie is hoger bij vrouwen dan bij mannen)
	Vaak	braken, diarree, pijn in de bovenbuik
	Soms	faecesincontinentie
	Niet bekend	droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	hyperhidrose, huiduitslag
	Niet bekend	urticaria, angio-oedeem, seborroe
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	artralgie, spierspasmen, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	enuresis nocturna, urine-incontinentie
	Niet bekend	pollakisurie, dringende urinelozing, nocturie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	asthenie, vermoeidheid, dronken gevoel, perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak	verhoogde bloeddruk, gewichtsverlies
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	vallen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Bij sommige patiënten kan kataplexie met een grotere frequentie terugkomen na het stopzetten van de therapie met natriumoxybaat; dit kan echter te wijten zijn aan de normale variabiliteit van de ziekte. Hoewel de ervaring in klinische onderzoeken met natriumoxybaat bij narcolepsie-/kataplexiepatiënten in therapeutische doses geen duidelijk bewijs aantoont van een onttrekkingssyndroom, werden in zeldzame gevallen voorvallen als slapeloosheid, hoofdpijn, angstgevoelens, duizeligheid, slaapstoornis, slaperigheid, hallucinatie en psychotische stoornissen waargenomen na het stopzetten van de behandeling met GHB.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Informatie over tekenen en symptomen in samenhang met een overdosis natriumoxybaat is beperkt. De meeste gegevens komen voort uit het illegale gebruik van GHB. Natriumoxybaat is het natriumzout van GHB. Voorvallen in samenhang met een ontwenningssyndroom zijn waargenomen buiten het therapeutische bereik.

Symptomen
Patiënten hebben diverse gradaties van verlaagd bewustzijn vertoond die snel kunnen fluctueren tussen een verwarde, geagiteerde strijdlustige staat met ataxie en coma. Braken (zelfs bij gestoord bewustzijn), diaforese, hoofdpijn en gestoorde psychomotorische vaardigheden kunnen worden waargenomen. Er is melding gemaakt van wazig zien. Een toenemende diepte van de coma is waargenomen bij hogere doses. Er is melding gemaakt van myoclonie en tonisch-clonische aanvallen. Er is melding gemaakt van compromittering in de snelheid en diepte van de ademhaling en van levensbedreigende ademhalingsdepressie, die intubatie en ventilatie noodzakelijk maakte. Cheyne-Stokes ademhaling en apnoe zijn waargenomen. Bewusteloosheid kan gepaard gaan met bradycardie en hypothermie, evenals spierhypotonie, echter de peesreflexen blijven intact. Bradycardie reageert goed op intraveneuze toediening van atropine. Gevallen van hypernatriëmie met metabole alkalose zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van een NaCl-infuus.

Behandeling
Een maagspoeling kan worden overwogen, als het vermoeden van gelijktijdig ingenomen middelen bestaat. Aangezien braken kan voorkomen in combinatie met een gestoord bewustzijn, kan een juiste houding (liggend op de linkerzij) en bescherming van de luchtweg door intubatie gerechtvaardigd zijn. Hoewel bij patiënten in diepe coma de kokhalsreflex afwezig kan zijn, kunnen zelfs bewusteloze patiënten zich verzetten tegen intubatie en dient een snel opeenvolgende inductie (zonder het gebruik van een sedativum) te worden overwogen.

Van toediening van flumazenil kan geen omkering van de CZS-depressieve werking van natriumoxybaat worden verwacht. Er is onvoldoende bewijs om het gebruik van naloxone aan te bevelen bij de behandeling van overdosering met GHB. Het gebruik van hemodialyse en andere vormen van extracorperale geneesmiddelverwijdering is niet onderzocht bij een overdosis natriumoxybaat. Echter, vanwege het snelle metabolisme van natriumoxybaat zijn deze maatregelen niet gerechtvaardigd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige middelen voor het centraal zenuwstelsel, ATC-code: N07XX04.

Natriumoxybaat is een CZS-depressivum dat bij patiënten met narcolepsie buitengewone slaperigheid overdag en kataplexie vermindert en de architectuur van de slaap verbetert, waardoor de gefragmenteerde nachtelijke slaap vermindert. Het precieze mechanisme waardoor natriumoxybaat een effect heeft is niet bekend. Men denkt echter dat natriumoxybaat werkt door de slaap met langzame (delta) golven te bevorderen en de nachtslaap te versterken. Wanneer natriumoxybaat wordt toegediend vóór de nachtrust, worden de fasen 3 en 4 van de slaap en de slaaplatentie verhoogd, terwijl de frequentie van SOREMP's (sleep onset REM-perioden) wordt verminderd. Andere mechanismen, die tot nu toe nog niet zijn opgehelderd, kunnen er ook bij betrokken zijn. In de database van het klinisch onderzoek bleef meer dan 80% van de patiënten gelijktijdig stimulerende middelen gebruiken.

De werkzaamheid van natriumoxybaat voor de behandeling van symptomen van narcolepsie is vastgesteld in vier multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met parallelle groepen (Onderzoeken 1, 2, 3 en
4) bij patiënten met narcolepsie met kataplexie, met uitzondering van onderzoek 2, waarbij kataplexie niet vereist was voor deelname aan het onderzoek. Gelijktijdig gebruik van stimulerende middelen was in alle onderzoeken toegestaan (behalve tijdens de periode van actieve behandeling in onderzoek 2); het gebruik van antidepressiva werd in alle onderzoeken, met uitzondering van onderzoek 2, stopgezet voordat de actieve behandeling begon. In elk onderzoek werd de dagelijkse dosis over twee gelijke doses verdeeld. 's Avonds werd de eerste dosis ingenomen bij het naar bed gaan, de tweede dosis werd 2,5 tot 4 uur later ingenomen.

Tabel 1 Overzicht van klinische onderzoeken waarin natriumoxybaat werd gebruikt voor de behandeling van narcolepsie

Onderzoek	Primaire werkzaamheid	N	Secundaire werkzaamheid	Duur	Actieve behandeling en dosis (g/d)
Onderzoek 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Slaaparchitectuur/	8 weke	Natriumoxybaat 4,5 - 9

Onderzoek 2	EDS (MWT)	231	Slaaparchitectuur/ ESS/CGIc/Naps	8 weken	Natriumoxybaat 6 - 9 Modafinil 200-600 mg
Onderzoek 3	Kataplexie	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 weken	Natriumoxybaat 3 - 9
Onderzoek 4	Kataplexie	55	Geen	4 weken	Natriumoxybaat 3 - 9

EDS – Excessive daytime sleepiness; ESS – Epworth Sleepiness Scale; MWT – Maintenance of Wakefulness Test; Naps – aantal onbedoelde slaapjes overdag; CGIc – Clinical Global Impression of Change; FOSQ – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

Aan onderzoek 1 namen, met een instelperiode van 1 week, 246 patiënten met narcolepsie deel. De primaire parameter voor vaststelling van de werkzaamheid was de verandering in buitengewone slaperigheid overdag, gemeten met behulp van de Epworth Sleepiness Scale (ESS), en de verandering in de totale ernst van de narcolepsieverschijnselen bij de patiënt, door de onderzoeker gemeten met behulp van de Clinical Global Impression of Change (CGI-c).

Tabel 2 ESS-overzicht in Onderzoek 1

Epworth Sleepiness Scale (ESS; bereik 0-24)				
Dosisgroep [g/d (n)]	Uitgangswaarde	Eindpunt	Mediane verandering t.o.v.	Verandering t.o.v. uitgangswaarde vergeleken met
Placebo (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	< 0,001

Tabel 3 CGI-c-overzicht in Onderzoek 1

Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)		
Dosisgroep [g/d (n)]	Responders* N (%)	Verandering t.o.v. uitgangswaarde vergeleken met placebo
Placebo (60)	13 (21,7)	-
4,5 (68)	32 (47,1)	0,002
6 (63)	30 (47,6)	< 0,001
9 (55)	30 (54,4)	< 0,001

* De CGI-c-gegevens werden geanalyseerd door responders te definiëren als die patiënten die zeer veel of veel verbeterden.

In Onderzoek 2 werden de effecten van oraal toegediend natriumoxybaat, modafinil en natriumoxybaat + modafinil vergeleken met placebo bij de behandeling van slaperigheid overdag bij narcolepsie. Tijdens de 8 weken durende dubbelblinde periode gebruikten de patiënten hun vaste dosis modafinil of een equivalente placebodosis. In de eerste 4 weken bedroeg de dosis natriumoxybaat of de equivalente placebodosis 6 g/dag en werd verhoogd naar 9 g/dag gedurende de resterende 4 weken. De primaire parameter voor vaststelling van de werkzaamheid was buitengewone slaperigheid overdag, gemeten aan de hand van objectieve respons in MWT.

Tabel 4 MWT-overzicht Onderzoek 2

ONDERZOEK 2				
Dosisgroep	Uitgangswaarde	Eindpunt	Gemiddelde verandering t.o.v. de	Eindpunt vergeleken met placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoxybaat (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoxybaat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Bij begin van onderzoek 3 namen 136 patiënten met narcolepsie en matige tot ernstige kataplexie (mediaan: 21 kataplexie-aanvallen per week) deel. De primaire parameter voor vaststelling van de werkzaamheid was de frequentie van de kataplexie aanvallen.

Tabel 5 Samenvatting resultaten Onderzoek 3

Dosering	**Aantal personen**	**Kataplexie-aanvallen**		
Onderzoek 3		Uitgangswaarde	Mediane verandering t.o.v. uitgangswaard	Verandering t.o.v. uitgangswaarde vergeleken met
		Mediaanwaarde aantal aanvallen/week		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/dag	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/dag	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/dag	33	23,5	-16	0,0008

Aan Onderzoek 4 namen 55 narcoleptische patiënten deel, die gedurende 7 tot 44 maanden natriumoxybaat hadden gebruikt (open-label). De patiënten werden gerandomiseerd in een groep waarbij de behandeling met natriumoxybaat in hun vaste dosis werd voortgezet, of in een placebogroep. Onderzoek 4 was opgezet met het specifieke doel om het behoud van de werkzaamheid van natriumoxybaat na langdurig gebruik te beoordelen. De primaire parameter voor vaststelling van de werkzaamheid was de frequentie van de kataplexie aanvallen.

Tabel 6 Samenvatting van de resultaten van Onderzoek 4

Behandelingsgroep	**Aantal patiënten**	**Kataplexie-aanvallen**		
Onderzoek 4		Uitgangswaarde	Mediane verandering t.o.v. uitgangswaard	Verandering t.o.v. uitgangswaarde vergeleken met
		Mediaanwaarde aantal aanvallen/twee weken		
Placebo	29	4,0	21,0	-
natriumoxybaat	26	1,9	0	p <0,001

In Onderzoek 4 bleek de numerieke respons voor patiënten die 6 tot 9 g/dag kregen vergelijkbaar, maar bij patiënten die minder dan 6 g/dag kregen, werd geen effect gezien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Natriumoxybaat wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd; de absorptie wordt vertraagd en verminderd door een zeer vetrijke maaltijd. Het wordt voornamelijk door metabolisering geëlimineerd met een halfwaardetijd van 0,5 tot 1 uur. De farmacokinetiek is niet-lineair, waarbij het gebied onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) versus tijdcurve met het 3,8-voudige toeneemt als de dosis wordt verdubbeld van 4,5 g naar 9 g. De farmacokinetiek verandert niet door herhaalde dosering.

Absorptie
Na orale toediening wordt natriumoxybaat snel geabsorbeerd met een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 88%. De gemiddelde piekplasmaconcentraties (1e en 2e piek) na toediening van een dagelijkse dosis van 9 g verdeeld over twee gelijke doses die vier uur na elkaar werden gegeven, waren respectievelijk 78 en 142 µg/ml. In acht farmacokinetische onderzoeken varieerde de gemiddelde tijd tot piekplasmaconcentratie (T_{max}) van 0,5 tot 2 uur. Na orale toediening nemen bij een toenemende dosis de plasmaconcentraties van natriumoxybaat meer dan evenredig toe. Eenmalige doses hoger dan 4,5 g zijn niet onderzocht. Toediening van natriumoxybaat direct na een zeer vetrijke maaltijd resulteerde in een vertraagde absorptie (gemiddelde T_{max} steeg van 0,75 uur tot 2,0 uur) en een verlaging van de piekplasmaconcentratie (C_{max}) met een gemiddelde van 58 en van de systemische blootstelling (AUC) met 37.

Distributie
Natriumoxybaat is een hydrofiele verbinding met een schijnbaar verdelingsvolume dat gemiddeld 190-384 ml/kg bedraagt. Bij concentraties natriumoxybaat tussen 3 en 300 µg/ml wordt minder dan 1% gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie
Onderzoek bij dieren wijst erop dat metabolisatie de voornaamste eliminatieweg voor natriumoxybaat is, waarbij kooldioxide en water wordt geproduceerd via de citroenzuur- (Krebs) cyclus en secundair door β-oxidatie. Bij de primaire weg is een cytosolisch NADP+-gekoppeld enzym betrokken, GHB-dehydrogenase, dat de conversie van natriumoxybaat naar succinaat semialdehyde katalyseert, dat daarna wordt gebiotransformeerd naar butaandizuur door het enzym succinaat semialdehyde dehydrogenase. Butaandizuur komt in de Krebs-cyclus waar het wordt gemetaboliseerd tot kooldioxide en water. Een tweede mitochondriaal oxidoreductase enzym, een transhydrogenase, katalyseert ook de conversie naar succinaat semialdehyde in aanwezigheid van α-ketoglutaraat. Een andere weg van biotransformatie omvat β-oxidatie via 3,4-dihydroxybutyraat naar Acetyl CoA, dat ook in de citroenzuurcyclus komt en resulteert in de vorming van kooldioxide en water. Er zijn geen actieve metabolieten vastgesteld.

In-vitro-onderzoeken met gepoolde humane levermicrosomen duiden erop dat natriumoxybaat tot een concentratie van 3 mM (378 µg/ml) geen significante remmende werking heeft op de activiteiten van de humane iso-enzymen: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A. Deze niveaus zijn aanzienlijk hoger dan niveaus die worden bereikt met therapeutische doses.

Eliminatie
De klaring van natriumoxybaat gebeurt bijna helemaal door biotransformatie naar kooldioxide, wat vervolgens door expiratie wordt geëlimineerd. Gemiddeld verschijnt binnen 6 tot 8 uur na dosering minder dan 5% ongewijzigd geneesmiddel in menselijke urine. Uitscheiding in de ontlasting is verwaarloosbaar.

Ouderen
Bij een beperkt aantal patiënten ouder dan 65 jaar was de farmacokinetiek van natriumoxybaat niet verschillend van die bij patiënten jonger dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van natriumoxybaat bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar is niet onderzocht.

Nierfunctiestoornis
Aangezien de nieren geen belangrijke rol spelen bij het uitscheiden van natriumoxybaat, is er geen farmacokinetisch onderzoek gedaan bij patiënten met renale dysfunctie; er zou geen effect van de nierfunctie op de farmacokinetiek van natriumoxybaat te verwachten zijn.

Leverfunctiestoornis
Natriumoxybaat ondergaat een significant presystemisch (hepatisch first-pass) metabolisme. Na een eenmalige orale dosis van 25 mg/kg, waren bij patiënten met cirrose de AUC-waarden verdubbeld, met een schijnbare orale klaring die was gedaald van 9,1 bij gezonde volwassenen naar respectievelijk 4,5 en

4,1 ml/min/kg bij patiënten in Categorie A (zonder ascites) en Categorie C (met ascites). De eliminatiehalfwaardetijd was significant langer bij patiënten in Categorie C en Categorie A dan bij proefpersonen in de controlegroep (gemiddelde t1/2 van 59 en 32 versus 22 minuten). De begindosis dient te worden gehalveerd bij alle patiënten met een leverfunctiestoornis en de respons op dosisverhogingen dient nauwlettend te worden geobserveerd (zie rubriek 4.2).

Ras
Het effect van het ras op het metabolisme van natriumoxybaat is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Herhaalde toediening van natriumoxybaat aan ratten (90 dagen en 26 weken) en honden (52 weken) leverde geen significante bevindingen op voor wat betreft klinische chemie en micro- en macro-pathologie. Klinische verschijnselen die aan de behandeling werden toegeschreven, betroffen hoofdzakelijk sedatie, verminderde voedselinname en secundaire veranderingen in het lichaamsgewicht, gewichtstoename of orgaangewicht. De doses waarbij bij ratten en honden geen effect werd gezien (NOEL), waren lager (~50%) dan bij de mens. In *in-vitro*- en *in-vivo*-assays was natriumoxybaat niet-mutageen en niet-clastogeen.

Gamma butyrolacton (GBL), een pro-drug van GHB, getest in vergelijkbare concentraties met die voor de mens te verwachten zijn (1,21-1,64 maal), is door het NTP (National Toxicology Program) als niet-carcinogeen bij ratten, en twijfelachtig carcinogeen bij muizen geclassificeerd, wegens een geringe toename van het aantal feochromocytomen. Vanwege de hoge mortaliteit in de hoge dosis-groep was deze verhoging echter niet goed te interpreteren. In een onderzoek naar de carcinogeniteit van oxybaat bij ratten werden geen tumoren gezien die met het middel in verband konden worden gebracht.

GHB had geen effect op het paargedrag, de algehele vruchtbaarheid of de spermaparameters en was bij ratten niet toxisch voor embryo en foetus bij blootstelling aan doses tot 1000 mg/kg/dag (1,64 maal de blootstelling bij mensen, berekend voor niet-zwangere dieren). De perinatale mortaliteit was verhoogd en het gemiddelde gewicht van de jongen daalde tijdens de lactatieperiode bij F1-dieren die een hoge dosis kregen. Er kon geen verband worden vastgesteld tussen deze effecten op de ontwikkeling en toxiciteit bij de moeder. Bij konijnen werd een geringe foetotoxiciteit gezien.

Uit geneesmiddeldiscriminatie-studies blijkt dat GHB een unieke discriminatoire prikkel geeft, die in bepaalde opzichten vergelijkbaar is met die van alcohol, morfine en sommige GABA-mimetica. Zelftoedieningsstudies met ratten, muizen en apen leverden tegenstrijdige resultaten op; gewenning aan GHB en kruisgewenning aan alcohol en baclofen is bij knaagdieren duidelijk aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gezuiverd water

Appelzuur om de pH te corrigeren
Natriumhydroxide om de pH te corrigeren

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Na eerste opening 40 dagen houdbaar.

Na verdunning in de maatbekertjes moet het preparaat binnen 24 uur worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Voor de bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.
Voor de bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Natriumoxybaat Accord wordt geleverd in een fles van amber PET (polyethyleen terefthalaat) van 200 ml, die 180 ml drank bevat en is afgesloten met een witte, moeilijk door kinderen te openen schroefdop van wit polyethyleen.
Elke doos bevat bovendien een doseringsspuit van polypropyleen en polyethyleen, een adapter van polyethyleen en twee maatbekertjes van polypropyleen, met moeilijk door kinderen te openen doppen van polyethyleen.
De spuit is gegradeerd in grammen en mag derhalve alleen worden gebruikt voor Natriumoxybaat Accord.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 123280

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST