

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natriumoxybaat Aristo 500 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml drank bevat 500 mg natriumoxybaat.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Natriumoxybaat Aristo bevat natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Helder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van narcolepsie met kataplexie bij volwassen patiënten, adolescenten en kinderen vanaf 7 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een gekwalificeerde specialist in de behandeling van narcolepsie en dient onder diens begeleiding te blijven. Artsen moeten de contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen strikt volgen.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen begintosis 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

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.

Speciale populaties

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 advies te overwegen om hun inname van natrium te verminderen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Adolescenten en kinderen vanaf 7 jaar met een minimumgewicht van 15 kg:

Natriumoxybaat wordt oraal tweemaal per nacht toegediend. Dosisaanbevelingen zijn vermeld in tabel 1.

Tabel 1 Aanbevolen startdosis en titratie van natriumoxybaat voor pediatrische patiënten

Gewicht patiënt	Totale dagelijkse aanvangsdosis (ingenomen verdeeld over 2 doses)*	Titratieregime (tot klinisch effect)	Aanbevolen maximale totale dagelijkse dosis
15 kg - <20kg	≤1 g/dag	≤0,5 g/dag/week	0,2 g/kg/dag
20 kg - <30 kg	≤2 g/dag	≤1 g/dag/week	
30 kg - <45 kg	≤3 g/dag	≤1 g/dag/week	
≥45 kg	≤4,5 g/dag	≤1,5 g/dag/week	9 g/dag

*Bij het slapengaan en 2,5 tot 4 uur daarna. Bij kinderen die meer dan 8 uur per nacht slapen, kan natriumoxybaat worden gegeven na het slapengaan, terwijl het kind in bed ligt, in twee gelijk verdeelde doses met een interval van 2,5 tot 4 uur.

De dosis moet geleidelijk worden getitreerd tot effect op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4). Een minimum van één tot twee weken wordt aanbevolen tussen dosisverhogingen. Dosisaanbevelingen voor natriumoxybaat (aanvangsdosis, titratie en maximale dosis) voor pediatrische patiënten zijn gebaseerd op het lichaamsgewicht. Daarom moet het lichaamsgewicht van patiënten op gezette tijden worden gecontroleerd, met name tijdens de titratie, om ervoor te zorgen dat de juiste dosis natriumoxybaat wordt toegediend.

De aanbevolen maximale totale dagelijkse dosis is 0,2 g/kg/dag bij pediatrische patiënten die minder dan 45 kg wegen. Voor pediatrische patiënten die 45 kg of meer wegen, is de maximale totale dagelijkse dosis 9 g/dag.

De veiligheid en werkzaamheid van natriumoxybaat bij kinderen jonger dan 7 jaar is niet vastgesteld. Natriumoxybaat wordt daarom niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 7 jaar. Natriumoxybaat mag niet worden gegeven aan kinderen die minder wegen dan 15 kg.

Wijze van toediening

Natriumoxybaat Aristo dient oraal te worden ingenomen bij het slapengaan en vervolgens weer 2,5 tot 4 uur later. Het wordt aangeraden beide doses Natriumoxybaat Aristo op hetzelfde tijdstip voor het naar bed gaan te bereiden.

Natriumoxybaat Aristo 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 Aristo in het maatbekertje gegoten en verdund worden met 60 ml water. Aangezien voedselinname de biologische beschikbaarheid van natriumoxybaat aanzienlijk vermindert, dienen zowel volwassenen als pediatrie patiënten hun avondeten ten minste enkele uren (2-3 uur) vóór het innemen van de eerste dosis Natriumoxybaat Aristo bij het slapengaan, te nuttigen. Volwassenen en pediatrie 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.

De patiënt mag alleen de spuit gebruiken die in de verpakking van Natriumoxybaat Aristo is meegeleverd. Er zijn andere natriumoxybaatproducten met verschillende sterktes verkrijgbaar, en het verwisselen van de verschillende spuiten van verschillende merken kan leiden tot overdosering. Ernstige bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie, convulsies en psychose kunnen optreden (zie rubriek 4.8 bijwerkingen en rubriek 4.9 overdosering)

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 Aristo heeft het potentieel om een ademhalingsdepressie te veroorzaken.

Ademhalings- en CZS-depressie

Natriumoxybaat heeft ook het potentieel om ademhalingsdepressie te veroorzaken. Patiënten moeten vóór behandeling worden beoordeeld op slaapapneu en voorzichtigheid is geboden als een behandeling wordt overwogen. Bij een vastende gezonde proefpersoon werden na een eenmalige inname van 4,5 g (tweemaal de aanbevolen begintosis) apneu en ademhalingsdepressie waargenomen. Tijdens postmarketingsurveillance heeft men vastgesteld dat het gebruik van natriumoxybaat patiënten vatbaar kan maken voor een gevoel van verstikking tijdens de slaap. 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. Patiënten moeten worden gemonitord op klachten van ademhalingsdepressie tijdens de behandeling. Vanwege het hoger risico op slaapapneu dienen patiënten met een BMI ≥ 40 kg/m² 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.

- Benzodiazepines

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. 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).

Misbruikpotentieel en afhankelijkheid

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.

Patiënten met porfyrie

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

Neuropsychiatrische voorvallen

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 voorgeschiedenis van affectieve stoornissen (waaronder depressieve aandoening, angstaanvallen en bipolaire stoornis), suïcidepoging en psychose dienen extra nauwlettend te worden gemonitord wat betreft het optreden van depressieve symptomen en/of suïcidale gedachten tijdens het gebruik van natriumoxybaat. Het gebruik van natriumoxybaat 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.

Pediatrische patiënten

Controle tijdens de titratiefase

De verdraagbaarheid bij de patiënt, vooral met betrekking tot mogelijke tekenen van depressie van het centraal zenuwstelsel en de ademhaling, dient zorgvuldig te worden gecontroleerd bij elke dosisverhoging tijdens de titratie. Zorgvuldige controle houdt onder meer in dat de ouders/verzorgers de ademhaling van het kind na inname van natriumoxybaat observeren om te beoordelen of er enige afwijking van de ademhaling optreedt tijdens de eerste twee uur, bijvoorbeeld schokkerige ademhaling, slaapapneu, cyanose van lippen/gezicht. Als er een afwijking in de ademhaling wordt waargenomen, moet medische hulp worden ingeroepen. Als er een afwijking wordt waargenomen na de eerste dosis, mag de tweede dosis niet worden toegediend. Als er geen afwijking wordt geconstateerd, kan de tweede dosis worden toegediend. De tweede dosis mag niet eerder dan 2,5 uur of later dan 4 uur na de eerste dosis worden gegeven. In individuele gevallen, bijvoorbeeld als het niet zeker is of de ouders/zorgverleners in staat zijn tot zorgvuldige bewaking zoals beschreven, wordt natriumoxybaat niet aanbevolen tenzij medisch toezicht op de behandeling kan worden geregeld. Dien bij twijfel over toediening van een dosis de dosis niet opnieuw toe om het risico van overdosering te vermijden.

Gewichtsverlies

Gewichtsverlies komt vaak voor bij patiënten die worden behandeld met natriumoxybaat (zie rubriek 4.8). Voor pediatrische patiënten is het belangrijk dat hun gewicht met regelmatige tussenpozen wordt gecontroleerd, met name tijdens de dosistitratie, om ervoor te zorgen dat de juiste dosis natriumoxybaat wordt toegediend (zie rubriek 4.2).

Neuropsychiatrische voorvallen

Bij kinderen en adolescenten moet voorafgaand aan de behandeling met natriumoxybaat extra zorgvuldig worden beoordeeld of er mogelijk sprake is van een suïcidale of depressieve toestand (zie rubriek 4.8) en moet extra zorgvuldig worden gelet op mogelijk tijdens de behandeling optredende voorvallen.

Alcohol en CZS-depressiva

Gezien het risico op alcoholgebruik bij adolescenten wordt er op gewezen dat alcohol de remmende werking op het CZS en de ademhalingsdepressie door natriumoxybaat bij kinderen/adolescenten die natriumoxybaat gebruiken kan versterken (zie rubriek 4.5).

Natriumoxybaat Aristo bevat natrium.

Dit geneesmiddel bevat 0,41 g natrium per dosis van 2,25 g, overeenkomend met 20% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse natriumname via de voeding van 2 g voor een volwassene. De maximale dagelijkse dosis van dit product komt overeen met 82% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium.

Natriumoxybaat Aristo wordt beschouwd als middel met een 'hoog' natriumgehalte. Daarmee moet men in het bijzonder rekening houden bij patiënten die zijn aangeraden een zoutarm (natriumarm) dieet te volgen.

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 aantoonde van een onttrekkingssyndroom, werden in zeldzame gevallen voorvallen als slaperigheid, hoofdpijn, angstgevoelens, duizeligheid, slaapstoornis, slaperigheid, hallucinatie en psychotische stoornissen waargenomen na het stopzetten van de behandeling met GHB.

Voorlichtingsmateriaal

Om voorschrijvers te helpen bij het verstrekken van belangrijke informatie over Natriumoxybaat Aristo aan patiënten/verzorgers, wordt hun voorlichtingsmateriaal verstrekt. In het bijzonder benadrukt het materiaal dat voor pediatrie patiënten een eerste beoordeling van de patiënt moet worden uitgevoerd met betrekking tot groei en leervermogen en dat naast eventuele bijwerkingen alle gedragsveranderingen (sociaal en wat betreft het leren) moeten worden gemeld aan de zorgverlener van het kind.

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 omeprazol 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 Aristo, 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. Indien gelijktijdig gebruik gerechtvaardigd is, dienen de patiëntenrespons en de verdraagbaarheid gecontroleerd te worden en de dosis indien nodig aangepast.

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 metaboliëten 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.

Voor pediatrische patiënten worden artsen en ouders of verzorgers erop gewezen dat, indien de verhouding tussen dagelijkse dosis en lichaamsgewicht groter is dan 0,1 g/kg/dag, de wachttijd langer kan zijn dan 6 uur, afhankelijk van de individuele gevoeligheid.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Klinische onderzoeken

Het veiligheidsprofiel was in onderzoeken onder volwassenen en kinderen kwalitatief gelijk. De meest voorkomende bijwerkingen bij volwassenen die bij 10% tot 20% van de patiënten werden gerapporteerd, waren duizeligheid, misselijkheid en hoofdpijn. De meest ernstige bijwerkingen zijn zelfmoordpoging, psychose, ademhalingsdepressie en convulsie.

De veiligheid en werkzaamheid van natriumoxybaat bij volwassenen 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 bij volwassenen vast te stellen. Daarnaast werden gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde crossover onderzoeken naar geneesmiddelinteracties met ibuprofen, diclofenac en valproaat uitgevoerd bij gezonde volwassen proefpersonen, waarvan een samenvatting staat in rubriek 4.5.

Post-marketingervaring

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.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse.

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

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen in afnemende ernst weergegeven.

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 bekend: ademhalingsdepressie, slaapapneu, verstikkingsgevoel

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 bindweefsel-aandoeningen

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

Omschrijving bijzondere 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 aantoonde van een ontwenningssyndroom, werden in zeldzame gevallen bijwerkingen als slapeloosheid, hoofdpijn, angstgevoelens, duizeligheid, slaapstoornis, slaperigheid, hallucinatie en psychotische stoornissen waargenomen na het stopzetten van de behandeling met GHB.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten werden de werkzaamheid en veiligheid van natriumoxybaat voor de behandeling van narcolepsie met kataplexiesymptomen vastgesteld in een dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch fase 2/3-onderzoek met gerandomiseerde onthouding.

In een onderzoek bij kinderen en adolescenten waren de vaakst gemelde tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen bedplassen (18,3%), misselijkheid (12,5%), braken (8,7%), gewichtsverlies (8,7%), verminderde eetlust (6,7%), hoofdpijn (5,8%) en duizeligheid (5,8%).

Bijwerkingen van zelfmoordgedachte (1%) en van acute psychose (1%) werden ook gemeld (zie rubriek 4.4 en rubriek 5).

Uit de postmarketing surveillance blijkt dat bij sommige kinderen in de leeftijd van 7 tot < 18 jaar het gebruik van natriumoxybaat werd stopgezet vanwege afwijkend gedrag, agressie en stemmingsverandering.

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. Beroepsbeoefenaars 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 strijd lustige staat met ataxie en coma. Braken (zelfs bij gestoord bewustzijn), diafores, 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, evenals acidose. 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 extracorporele geneesmiddelverwijdering is niet onderzocht bij een overdosis natriumoxybaat, maar is gemeld in gevallen van acidose wegens overdosering met GHB. Echter, vanwege het snelle metabolisme van natriumoxybaat zijn deze maatregelen misschien niet gerechtvaardigd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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 slaaplententie 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.

Volwassenen

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 2 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/ Kataplexie/Naps/FOSQ	8 weken	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 3 ESS-overzicht in Onderzoek 1

Epworth Sleepiness Scale (ESS; bereik 0-24)				
Dosisgroep [g/d (n)]	Basislijn	Eindpunt	Mediane verandering t.o.v. basislijn	Verandering t.o.v. basislijn vergeleken met placebo (p-waarde)

Placebo (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	< 0,001

Tabel 4 CGI-c-overzicht in Onderzoek 1

Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)		
Dosisgroep [g/d (n)]	Responders* N (%)	Verandering t.o.v. basislijn vergeleken met placebo (p-waarde)
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 5 MWT-overzicht Onderzoek 2

ONDERZOEK 2				
Dosisgroep	Basislijn	Eindpunt	Gemiddelde verandering t.o.v. basislijn	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 6 Samenvatting resultaten Onderzoek 3

Doseringsgroep	Aantal patiënten	Kataplexie-aanvallen		
		Basislijn	Mediane verandering t.o.v. basislijn	Verandering t.o.v. basislijn vergeleken met placebo (p-waarde)
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. In dit onderzoek was de primaire parameter voor vaststelling van de werkzaamheid de frequentie van de kataplexie-aanvallen.

Tabel 7 Samenvatting van de resultaten van Onderzoek 4

Behandelingsgroep	Aantal patiënten	Kataplexie-aanvallen		
		Basislijn	Mediane verandering t.o.v. basislijn	Verandering t.o.v. basislijn vergeleken met placebo (p-waarde)
Onderzoek 4				
		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.

Pediatrische patiënten

De effectiviteit van natriumoxybaat bij pediatrische patiënten met narcolepsie met kataplexie werd vastgesteld in een dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek met gerandomiseerde onthouding.

Dit onderzoek toonde de klinische werkzaamheid van natriumoxybaat aan bij de behandeling van kataplexie en overmatige slaperigheid overdag (Excess Daytime Sleepiness; EDS) bij narcolepsie bij pediatrische proefpersonen.

63 patiënten werden gerandomiseerd in de werkzaamheidsgroep; daarbij was het primaire werkzaamheidseindpunt in dit onderzoek de verandering in het aantal kataplexieaanvallen per week tussen de laatste twee weken van de stabiele-dosisperiode en de dubbelblinde periode.

Tijdens de dubbelblinde periode bedroeg de mediane (Q1, Q3) verandering ten opzichte van de baseline (d.w.z. de laatste 2 weken van de stabiele-dosisperiode) in het wekelijkse aantal kataplexieaanvallen 12,71 (3,44, 19,77) voor patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo, en 0,27 (-1,00, 2,50) voor patiënten die waren gerandomiseerd naar natriumoxybaat.

Tabel 8 Samenvatting van uitkomsten in onderzoek 13-005 bij kinderen/adolescenten

Behandelingsgroep	Aantal patiënten	Wekelijks aantal kataplexieaanvallen (mediaan)		
		Baseline (d.w.z. laatste 2 weken van stabiele-dosisperiode)	Dubbelblinde periode	Verandering ten opzichte van baseline
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Natriumoxybaat	31	3,50	3,77	0,27
p-waarde				< 0,0001

Wanneer subgroepanalyses per leeftijdsgroep (7-11 jaar en 12-17 jaar) werden uitgevoerd voor het primaire eindpunt, werden vergelijkbare resultaten waargenomen. Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode bedroeg onder proefpersonen in de leeftijd van 7 tot 11 jaar de mediane (Q1, Q3) verandering ten opzichte van de baseline in het wekelijkse aantal kataplexieaanvallen 18,32 (7,58, 35,75) voor proefpersonen gerandomiseerd naar placebo en 0,13 (-1,15, 2,05) voor proefpersonen gerandomiseerd naar natriumoxybaat (p < 0,0001). Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode bedroeg onder proefpersonen in de leeftijd van 12 tot 17 jaar de mediane (Q1, Q3) verandering ten opzichte van de baseline in het wekelijkse aantal kataplexieaanvallen 9,39 (1,08, 16,12) voor

proefpersonen gerandomiseerd naar placebo en 0,58 (-0,88, 2,58) voor proefpersonen gerandomiseerd naar natriumoxybaat ($p = 0,0044$).

Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode bedroeg de mediane (Q1, Q3) verandering van het secundaire eindpunt (verandering in ESS-scores) ten opzichte van de baseline (die optrad bij bezoek 3 – het einde van de stabiele-dosisperiode) voor de score op de Epworth-slaperigheidsschaal voor kinderen en adolescenten (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents; ESS-CHAD) 3,0 (1,0, 5,0) voor proefpersonen gerandomiseerd naar placebo en 0,0 (-1,0, 2,0) voor proefpersonen gerandomiseerd naar natriumoxybaat. De vergelijking van de rangverandering ten opzichte van baseline tussen behandelingen was statistisch significant ($p = 0,0004$) bij analyse volgens ANCOVA-modellering met de behandeling als factor en de rangbaselinewaarde als covariaat. Proefpersonen gerandomiseerd naar placebo hadden gemiddeld hogere ESS (CHAD)-scores bij baseline in vergelijking met patiënten op natriumoxybaat.

Tabel 9 Samenvatting van ESS (CHAD)-score tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode (werkzaamheidsgroep)

Behandelingsgroep	Aantal patiënten	Wekelijks aantal kataplexieaanvallen (mediaan)		
		Baseline (d.w.z. laatste 2 weken van stabiele-dosisperiode)	Dubbelblinde periode	Verandering ten opzichte van baseline
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Natriumoxybaat	31	8,0	9,0	0,0
p-waarde				0,0004

Afkortingen: ESS (CHAD) = Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents (Epworth-slaperigheidsschaal voor kinderen en adolescenten)

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 (1_e en 2_e 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 $\mu\text{g/ml}$. 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 $\mu\text{g/ml}$ 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 μ g/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.

Speciale populaties

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 belangrijkste farmacokinetische eigenschappen van natriumoxybaat bij pediatrische proefpersonen zijn dezelfde als die in farmacokinetische onderzoeken naar natriumoxybaat bij volwassenen. Pediatrische en volwassen proefpersonen die dezelfde mg/kg-dosis ontvangen, hebben soortgelijke plasmaconcentratietijdprofielen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Aangezien de nieren geen belangrijke rol spelen bij het uitscheiden van natriumoxybaat, is er geen farmacokinetisch onderzoek gedaan bij patiënten met renale disfunctie; 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 $t_{1/2}$ 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 geïnclassificeerd, 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.

In een onderzoek van 10 weken naar de toxiciteit van herhaalde doses uitgevoerd bij jonge ratten behandeld van postnatale dag 21 tot 90 produceerde natriumoxybaat bijwerkingen waaronder sterfgevallen tijdens de eerste week van de behandeling, wanneer de dieren 21 tot 27 dagen oud waren, wat ongeveer overeenkomt met een leeftijd van 3-4 jaar bij kinderen. Acute toxiciteit trad op bij blootstellingen onder de verwachte blootstelling bij pediatrie patiënten en mortaliteit werd voorafgegaan door met natriumoxybaat verband houdende klinische tekenen (bradypneu, diepe ademhaling, verminderde activiteit, ongecoördineerde pas, verstoorde oprichtingsreflex), in lijn met de verwachte farmacologie. De reden voor deze relatief sterkere toxiciteit tijdens de eerste week van de behandeling is niet geheel duidelijk. Het kan ermee verband houden dat jonge dieren een hogere systemische blootstelling lijken te vertonen dan oudere juveniele ratten. Het kan ook te wijten zijn aan een grotere gevoeligheid van jongen voor natriumoxybaat in vergelijking met oudere juveniele en volwassen ratten en/of aan een fenomeen waarbij verdraagbaarheid wordt ontwikkeld. Verminderd(e) lichaamsgewicht en voedselconsumptie net als bij volwassenen werden ook waargenomen, met daarnaast ademhalings symptomen (diep en langzaam ademen). Natriumoxybaat produceerde geen nadelige effecten op de groei en ontwikkeling tot blootstellingsniveaus 2 tot 4 maal zo hoog als de blootstelling verwacht bij de maximaal aanbevolen dosis bij pediatrie proefpersonen (200 mg/kg/dag bij pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 45 kg of 9 g/dag voor pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht \geq 45 kg).

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 voor bijstellen pH

Natriumhydroxide voor bijstellen pH

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na eerste opening: 90 dagen.

Na verdunning in de maatbekertjes, dient het preparaat binnen 24 uur te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarvoorschriften.

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

180 ml oplossing in een amberkleurige plastic (PET) fles met een volume van 200 ml, met een externe witte, interne transparante, moeilijk door kinderen te openen plastic schroefdop gemaakt van HDPE / polypropyleen met een witte afsluitschijf gemaakt van geëxpandeerd polyethyleen.

Iedere verpakking bevat één fles, een doseerspuit (transparante polypropyleen spuit met witte PE-zuiger) met 4,5 g capaciteit (9 ml) met schaalverdeling per 0,20 g en 0,25 g, een transparante LDPE adapter van de spuit, twee oranje polypropyleen maatbekertjes met een inhoud van 90 ml en twee witte HDPE schroefdoppen .

Een komma wordt gebruikt als decimaal scheidingsteken op de schaalverdeling van de spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8 - 10
13435 Berlijn
Duitsland

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

RVG 125218

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 2020

Datum van laatste verlenging: 16 september 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 01 november 2024