ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Natriumoxybat Accord 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Lösung enthält 500 mg 4-Hydroxybutansäure-Natriumsalz (Natriumoxybat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Milliliter Lösung enthält etwa 91 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare bis farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Anleitung eines Arztes, der Erfahrungen in der Behandlung von Schlafstörungen hat, begonnen und durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4,5 g Natriumoxybat/Tag, verteilt auf zwei gleiche Dosen von 2,25 g/Dosis. Die Dosis kann bis zum Eintritt der Wirkung unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit bis auf maximal 9 g/Tag, verteilt auf zwei gleich große Dosen von 4,5 g/Dosis, erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4). Dabei sollte die Dosisanpassung (auf- oder abwärts) in Dosierungsschritten von 1,5 g/Tag (d. h. 0,75 g/Dosis) erfolgen. Zwischen den Dosissteigerungen wird ein Abstand von mindestens ein bis zwei Wochen empfohlen. Aufgrund möglicher schwerer Symptome bei Dosen von 18 g/Tag und darüber darf die Dosis von 9 g/Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Einzeldosen in Höhe von 4,5 g dürfen erst verabreicht werden, nachdem der Patient/die Patientin zuvor allmählich auf diese Dosishöhe eingestellt wurde.

Unterbrechung der Behandlung mit Natriumoxybat Accord
Die Auswirkungen einer Unterbrechung der Behandlung mit Natriumoxybat wurden nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Unterbricht der Patient die Einnahme des Arzneimittels länger als 14 aufeinanderfolgende Tage, so muss der Patient wiederbeginnend mit der niedrigsten Dosis eingestellt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Ältere Patienten müssen genau auf eingeschränkte motorische und/oder kognitive Funktionen überwacht werden, wenn sie Natriumoxybat einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Die Anfangsdosis muss bei allen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion halbiert und die Reaktion auf Dosissteigerungen genau überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Alle Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten Empfehlungen zur Reduktion der Natriumaufnahme in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natriumoxybat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Natriumoxybat Accord sollte beim Zubettgehen und dann 2,5 bis 4 Stunden später nochmals eingenommen werden. Es wird empfohlen, beide Natriumoxybat Accord-Dosen gleichzeitig vor dem Zubettgehen vorzubereiten.

In der Natriumoxybat Accord-Packung befinden sich eine Applikationsspritze mit Messeinteilung und zwei 90 ml-Messbecher mit kindergesicherten Verschlusskappen. Jede abgemessene Natriumoxybat Accord-Dosis muss vor Einnahme in den Messbecher gegeben und mit 60 ml Wasser verdünnt werden. Die Bioverfügbarkeit von Natriumoxybat wird durch Nahrung signifikant reduziert. Deshalb sollten die Patienten ihre Mahlzeiten mindestens einige (2 bis 3) Stunden vor Einnahme der ersten Natriumoxybat Accord-Dosis, die direkt vor dem Zubettgehen eingenommen werden muss, zu sich nehmen. Die Patienten sollten immer denselben zeitlichen Abstand zwischen der Dosiseinnahme und den Mahlzeiten einhalten. Nach Herstellung der Verdünnung sollten die Dosen innerhalb der nächsten 24 Stunden eingenommen oder anderenfalls verworfen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Depression.

Patienten mit Succinatsemialdehyddehydrogenase-Mangel.

Patienten, die mit Opioiden oder Barbituraten behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Natriumoxybat Accord kann eine Atemdepression verursachen.

Atemdepression und Dämpfung des zentralen Nervensystems
Natriumoxybat kann eine Atemdepression verursachen. Bei einem nüchternen, gesunden Probanden wurden nach einer einzigen Einnahme von 4,5 g (das Doppelte der empfohlenen Anfangsdosis) Apnoe und Atemdepression beobachtet. Die Patienten müssen hinsichtlich Anzeichen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder einer Atemdepression befragt werden. Besonders vorsichtig müssen Patienten mit zu Grunde liegenden Atemwegserkrankungen beobachtet werden. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Schlafapnoe sollten Patienten mit einem BMI ≥ 40 kg/m^2 bei Einnahme von Natriumoxybat engmaschig überwacht werden.

Annähernd 80 % der Patienten, die Natriumoxybat während klinischer Studien erhielten, nahmen gleichzeitig ZNS-Stimulanzien ein. Es ist nicht bekannt, ob dies die Atmung während der Nacht beeinflusste. Bevor die Natriumoxybatdosis erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2), sollte der verordnende Arzt berücksichtigen, dass Schlafapnoe bei bis zu 50 % der Patienten mit Narkolepsie vorkommt.

- *Benzodiazepine*

Eine gleichzeitige Einnahme von Natriumoxybat zusammen mit Benzodiazepinen sollte vermieden werden, da Benzodiazepine die Atemdepression weiter verstärken können.

- *Alkohol und ZNS-dämpfende Substanzen*

Wenn Natriumoxybat in Verbindung mit Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln eingenommen wird, kann die dämpfende Wirkung, die Natriumoxybat auf das Zentralnervensystem hat, verstärkt werden und ebenfalls das Risiko einer Atemdepression steigen. Daher müssen die Patienten davor gewarnt werden, Alkohol in Verbindung mit Natriumoxybat zu sich zu nehmen.

- *Gamma-hydroxybutyrat(GHB)-Dehydrogenase-Inhibitoren*

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproat oder anderen GHB-Dehydrogenase-Inhibitoren behandelt werden, da pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Natriumoxybat zusammen mit Valproat beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.5).

- *Topiramat*

Nach Einnahme von Natriumoxybat zusammen mit Topiramat wurden Fälle von Koma und erhöhten GHB-Konzentrationen im Plasma klinisch beobachtet. Deshalb sollten Patienten vor der gemeinsamen Einnahme von Topiramat mit Natriumoxybat gewarnt werden (siehe Abschnitt 4.5).

<u>Missbrauchspotential und Abhängigkeit</u>

Natriumoxybat, das Natriumsalz der Gammahydroxybuttersäure (GHB), ist ein Wirkstoff, der dämpfend auf das ZNS wirkt und ein bekanntes Missbrauchspotential hat. Ärzte müssen vor der Behandlung die Patienten hinsichtlich Drogenmissbrauches in der Vorgeschichte oder der Anfälligkeit für Drogenmissbrauch beurteilen. Patienten sollten routinemäßig überwacht werden und im Falle eines Missbrauchsverdachtes sollte die Behandlung mit Natriumoxybat abgebrochen werden.

Es wurde über Fälle von Abhängigkeit nach illegaler Anwendung von häufig wiederholten GHB-Dosen (18 bis 250 g/Tag) berichtet, die über dem therapeutischen Dosisbereich lagen. Obwohl keine eindeutigen Hinweise für das Auftreten einer Abhängigkeit bei Patienten vorliegen, die Natriumoxybat in therapeutischen Dosen einnehmen, kann diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden.

<u>Patienten mit Porphyrie</u>

Natriumoxybat gilt als nicht sicher bei Porphyrie-Patienten, da bei Tieren bzw. *In-vitro*-Systemen gezeigt wurde, dass es Porphyrien auslösen kann.

<u>Neuropsychiatrische Ereignisse</u>

Während der Behandlung mit Natriumoxybat kann bei den Patienten Verwirrtheit auftreten. In einem solchen Fall sollte der Zustand der Patienten umfassend untersucht und geeignete Maßnahmen sollten je nach individuellem Fall in Betracht gezogen werden. Weitere neuropsychiatrische Ereignisse sind Angst, Psychose, Paranoia, Halluzinationen und Erregung. Das Auftreten von Denkstörungen einschließlich Gedanken an das Verüben von Gewalttaten (einschließlich anderen zu schaden) und/oder Verhaltensanomalien bei mit Natriumoxybat behandelten Patienten erfordert eine sofortige und sorgfältige Untersuchung.

Das Auftreten von Depression bei mit Natriumoxybat behandelten Patienten erfordert eine sorgfältige und sofortige Untersuchung. Patienten mit depressiven Erkrankungen

und/oder Suizidversuchen in der Vorgeschichte müssen besonders sorgfältig im Hinblick auf Depressionssymptome überwacht werden, solange sie Natriumoxybat einnehmen. Die Anwendung von Natriumoxybat Accord ist bei schwerer Depression kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn bei einem Patienten während der Natriumoxybat-Therapie Harn- oder Stuhlinkontinenz auftritt, sollte der verordnende Arzt weitere Untersuchungen vornehmen, um zu Grunde liegende andere Erkrankungsursachen auszuschließen.

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit Natriumoxybat behandelt wurden, sind Fälle von Schlafwandeln berichtet worden. Es ist nicht klar, ob einige oder alle diese Episoden einem echten Somnambulismus (einer während des Nicht-REM-Schlafs auftretenden Parasomnie) oder einer anderen spezifischen Erkrankung entsprechen. Bei Patienten mit Schlafwandeln sollte an das Risiko einer Verletzung gedacht werden. Episoden von Schlafwandeln müssen daher vollständig untersucht und geeignete Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

Natriumaufnahme
Patienten, die Natriumoxybat einnehmen, nehmen täglich zusätzlich Natrium in einer Größenordnung von 0,82 g (bei einer Natriumoxybat-Dosis von 4,5 g/Tag) bis 1,6 g (bei einer Natriumoxybat-Dosis von 9 g/Tag) auf. Eine Empfehlung zur Reduktion der Natriumaufnahme sollte sorgfältig bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz, Hypertonie oder eingeschränkter Nierenfunktion beachtet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

Ältere Patienten
Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Natriumoxybat bei älteren Patienten vor. Daher müssen ältere Patienten genau auf eingeschränkte motorische Funktionen und/oder kognitive Funktionen überwacht werden, wenn sie Natriumoxybat einnehmen.

Patienten mit Epilepsie
Bei Patienten, die mit Natriumoxybat behandelt wurden, wurden Anfälle beobachtet. Da Sicherheit und Wirksamkeit von Natriumoxybat bei Patienten mit Epilepsie nicht belegt sind, wird eine Anwendung nicht empfohlen.

Rebound-Effekte und Entzugssymptome
Die Wirkung eines Abbruchs der Natriumoxybat-Behandlung wurde nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Bei einigen Patienten kann mit Beendigung der Natriumoxybat-Behandlung die Kataplexie in höherer Frequenz zurückkehren, was aber auch auf die normale Variabilität dieser Erkrankung zurückgeführt werden kann. Obwohl die Erfahrungen aus klinischen Studien mit Natriumoxybat in therapeutischen Dosen bei Narkolepsie-/Kataplexie-Patienten keine eindeutigen Hinweise auf Entzugssyndrome erbrachten, wurden in seltenen Fällen Ereignisse wie Insomnie, Kopfschmerzen, Angstzustände, Schwindel, Schlafstörungen, Somnolenz, Halluzinationen und psychotische Störungen nach GHB-Abbruch beobachtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Natriumoxybat in Verbindung mit Alkohol kann zu einer Potenzierung der dämpfenden Wirkung von Natriumoxybat auf das Zentralnervensystem führen. Die Patienten müssen vor dem Genuss jeglicher alkoholischer Getränke zusammen mit Natriumoxybat gewarnt werden.

Natriumoxybat darf nicht in Verbindung mit sedierenden Hypnotika oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln eingenommen werden.

Sedative Hypnotika
Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen mit Natriumoxybat (Einzeldosis von 2,25 g) und Lorazepam (Einzeldosis von 2 mg) und Zolpidemtartrat (Einzeldosis von 5 mg) haben keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen gezeigt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Natriumoxybat (2,25 g) und Lorazepam (2 mg) wurde erhöhte Schläfrigkeit beobachtet. Die pharmakodynamische Interaktion mit Zolpidem wurde nicht bewertet. Bei höheren Dosen von Natriumoxybat, bis zu 9 g/Tag, können in Kombination mit höheren Dosen eines Hypnotikums (innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches) pharmakodynamische Interaktionen, verbunden mit Symptomen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems und/oder Atemdepression, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tramadol
Eine Interaktionsstudie bei gesunden Erwachsenen mit Natriumoxybat (Einzeldosis von 2,25 g) und Tramadol (Einzeldosis von 100 mg) zeigte keine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktion. Bei höheren Dosen von Natriumoxybat, bis zu 9 g/Tag, können in Kombination mit höheren Dosen eines Opioids (innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches) pharmakodynamische Interaktionen, verbunden mit Symptomen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems und/oder Atemdepression, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Antidepressiva
Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen zeigten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Natriumoxybat (Einzeldosis von 2,25 g) und den Antidepressiva Protriptylinhydrochlorid (Einzeldosis von 10 mg) und Duloxetin (60 mg während Steady State). Beim Vergleich zwischen Einzeldosen von Natriumoxybat alleine (2,25 g) und Natriumoxybat (2,25 g) in Kombination mit Duloxetin (60 mg während Steady State) wurde kein zusätzlicher Einfluss auf die Schläfrigkeit beobachtet. Für die Behandlung der Kataplexie werden Antidepressiva angewendet. Eine mögliche additive Wirkung von Antidepressiva und Natriumoxybat kann nicht ausgeschlossen werden. Die Nebenwirkungsrate war bei gleichzeitiger Verabreichung von Natriumoxybat mit trizyklischen Antidepressiva erhöht.

Modafinil
Eine Interaktionsstudie bei gesunden Erwachsenen zeigte keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Natriumoxybat (Einzeldosis von 4,5 g) und Modafinil (Einzeldosis von 200 mg). Bei annähernd 80 % der Patienten, die Natriumoxybat während klinischer Studien zu Narkolepsie erhielten, wurden gleichzeitig ZNS-stimulierende Arzneimittel gegeben. Es ist nicht bekannt, ob dies die Atmung während der Nacht beeinflusste.

Omeprazol
Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol hat keine klinisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Natriumoxybat. Daher ist eine Anpassung der Natriumoxybat-Dosis nicht erforderlich, wenn Natriumoxybat begleitend zu Protonen-Pumpen-Inhibitoren gegeben wird.

Ibuprofen
Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen zeigten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Natriumoxybat und Ibuprofen.

Diclofenac
Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen zeigten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Natriumoxybat und Diclofenac. Die gleichzeitige Anwendung von Natriumoxybat und Diclofenac reduzierte bei gesunden Probanden das mit Hilfe psychometrischer Tests gemessene Aufmerksamkeitsdefizit, welches durch die alleinige Gabe von Natriumoxybat ausgelöst wird.

GHB-Dehydrogenase-Inhibitoren
Da Natriumoxybat durch die GHB-Dehydrogenase metabolisiert wird, besteht ein potentielles Risiko für Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die dieses Enzym stimulieren oder hemmen (z. B. Valproat, Phenytoin oder Ethosuximid) (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Natriumoxybat (6 g pro Tag) und Valproat (1250 mg pro Tag) führt zu einer Erhöhung der systemischen Exposition gegenüber Natriumoxybat um etwa 25 % und zu keiner signifikanten Änderung der C_{max}. Es wurden keine Effekte auf die Pharmakokinetik von Valproat beobachtet. Die resultierenden pharmakodynamischen Effekte, einschließlich erhöhter Beeinträchtigung der kognitiven Funktion und Schläfrigkeit, waren bei gleichzeitiger Gabe größer als mit einem der Arzneimittel alleine beobachtet.

Topiramat
Mögliche pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen können bei gleichzeitiger Anwendung von Natriumoxybat mit Topiramat nicht ausgeschlossen werden, da klinisch beobachtete Fälle von Koma und erhöhter GHB-Plasmakonzentration bei (einem) Patienten unter gleichzeitiger Einnahme von Natriumoxybat und Topiramat berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien mit gepoolten menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Natriumoxybat die Aktivitäten der menschlichen Isoenzyme nicht signifikant hemmt (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Tierexperimentelle Studien haben keinen Hinweis auf Teratogenität erbracht, aber sowohl in Studien mit Ratten als auch mit Kaninchen wurde Embryoletalität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von einer begrenzten Anzahl schwangerer Frauen, die im ersten Trimenon exponiert waren, weisen auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für spontane Aborte hin. Zurzeit sind keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Begrenzte

Daten von schwangeren Patientinnen während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons ergeben keinen Hinweis auf Missbildungen oder fetale/neonatale Toxizität von Natriumoxybat.

Die Anwendung von Natriumoxybat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit
Natriumoxybat und/oder seine Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es wurden Veränderungen im Schlafmuster gestillter Kinder von behandelten Müttern beobachtet, die im Einklang mit der Wirkung von Natriumoxybat auf das zentrale Nervensystem stehen könnten. Natriumoxybat sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Es liegen keine klinischen Daten zum Einfluss von Natriumoxybat auf die Fertilität vor. Studien an männlichen und weiblichen Ratten bei GHB-Dosen bis zu 1000 mg/kg/Tag zeigten keinen Hinweis auf einen negativen Effekt auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Natriumoxybat hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

Mindestens 6 Stunden nach der Einnahme von Natriumoxybat dürfen die Patienten keine Tätigkeiten ausführen, die geistige Wachheit oder motorische Koordinationsfähigkeit erfordern, wie etwa das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Fahrzeugen. Wenn Patienten das erste Mal Natriumoxybat einnehmen, sollten sie extrem vorsichtig Fahrzeuge führen, schwere Maschinen bedienen oder andere Tätigkeiten ausführen, die gefährlich sind oder ihre geistige Aufmerksamkeit erfordern, bis sie wissen, ob dieses Arzneimittel am nächsten Tag noch eine Restwirkung hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen, die jeweils bei 10 bis 20 % der Patienten auftreten. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Suizidversuch, Psychose, Atemdepression und Konvulsion.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natriumoxybat zur Behandlung von Narkolepsiesymptomen wurde anhand von vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien im Parallelgruppendesign bei Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie festgestellt. Nur innerhalb einer Studie war Kataplexie nicht als Einschlusskriterium gefordert. Doppelblinde, placebokontrollierte Studien im Parallelgruppendesign – zwei Phase-3-Studien und eine Phase-2-Studie – wurden durchgeführt, um Fibromyalgie als Indikation für Natriumoxybat zu beurteilen. Darüber hinaus wurden randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Interaktionsstudien im

Crossover-Design mit Ibuprofen, Diclofenac und Valproat bei gesunden Probanden durchgeführt. Die Zusammenfassung befindet sich in Abschnitt 4.5.

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, von denen während klinischer Studien berichtet wurde, wurden Nebenwirkungen im Rahmen von Erkenntnissen nach der Zulassung gemeldet. Es ist nicht immer möglich, die Häufigkeit ihres Auftretens in der behandelten Population zuverlässig einzuschätzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen werden entsprechend den MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet.

Häufigkeitsschätzung: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Nasopharyngitis, Sinusitis
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie, verminderter Appetit
	Nicht bekannt	Dehydratation, Appetitsteigerung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Kataplexie, Angst, abnorme Träume, Verwirrtheitszustand, Desorientiertheit, Alpträume, Schlafwandeln, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Durchschlafstörungen, Nervosität
	Gelegentlich	Suizidversuch, Psychose, Paranoia, Halluzination, abnormes Denken, Agitiertheit, Einschlafschwierigkeiten
	Nicht bekannt	Suizidgedanken, Tötungsgedanken/Mordgedanken, Aggression, euphorische Stimmung, schlafbezogene Essstörung, Panikattacke, Manie/bipolare Störung, Wahnvorstellung, Bruxismus, Reizbarkeit und gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel, Kopfschmerzen
	Häufig	Schlaflähmung, Somnolenz, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypästhesie, Parästhesie, Sedierung, Dysgeusie
	Gelegentlich	Myoklonus, Amnesie, Syndrom der ruhelosen Beine (Restless-Legs-Syndrom)
	Nicht bekannt	Konvulsion, Bewusstseinsverlust, Dyskinesien
Augenerkrankungen	Häufig	verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	(Dreh-)Schwindel (Vertigo)
	Nicht bekannt	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe, Schnarchen, Nasenverstopfung (nasale Kongestion)
	Nicht bekannt	Atemdepression, Schlafapnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Nausea (die Inzidenz von Nausea ist bei Frauen höher als bei Männern)
	Häufig	Erbrechen, Diarrhöe, Oberbauchschmerzen
	Gelegentlich	Stuhlinkontinenz
	Nicht bekannt	Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hyperhidrosis, Hautausschlag
	Nicht bekannt	Urtikaria, Angioödem, Seborrhö
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie, Muskelspasmen, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Enuresis nocturna, Harninkontinenz
	Nicht bekannt	Pollakisurie/Harndrang, Nykturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie, Müdigkeit, Gefühl des Betrunkenseins, periphere Ödeme
Untersuchungen	Häufig	erhöhter Blutdruck, Gewichtsabnahme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Stürze

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei einigen Patienten kann mit Beendigung der Natriumoxybat-Behandlung die Kataplexie in höherer Frequenz zurückkehren, was jedoch auf die normale Variabilität dieser Erkrankung zurückgeführt werden kann. Obwohl die Erfahrungen aus klinischen Studien mit Natriumoxybat in therapeutischen Dosen bei Narkolepsie-/Kataplexie-Patienten keine eindeutigen Hinweise auf Entzugssyndrome erbrachten, wurden in seltenen Fällen Nebenwirkungen wie Insomnie, Kopfschmerzen, Angstzustände, Schwindel, Schlafstörungen, Somnolenz, Halluzinationen und psychotische Störungen nach GHB-Abbruch beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Informationen über Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von Natriumoxybat vor. Die meisten Daten leiten sich von der illegalen Verwendung von GHB ab. Natriumoxybat ist das Natriumsalz von GHB. Ereignisse im Zusammenhang mit Entzugssyndromen wurden außerhalb des therapeutischen Dosisbereiches beobachtet.

Symptome
Patienten haben unterschiedliche Grade eines gedämpften Bewusstseins gezeigt, wobei die Zustände schnell zwischen einem verwirrten, erregt-aggressiven Zustand mit Ataxie und Koma schwankten. Emesis (sogar bei beeinträchtigtem Bewusstsein), Diaphorese, Kopfschmerzen und beeinträchtigte psychomotorische Fähigkeiten können auftreten. Über verschwommenes Sehen wurde berichtet. Bei höheren Dosen wurde eine zunehmende Tiefe des Komas beobachtet. Myoklonie und tonisch-klonische Anfälle wurden berichtet. Es liegen Berichte über eine eingeschränkte Frequenz und Tiefe der Atmung sowie eine lebensbedrohliche Atemdepression vor, die eine Intubation und künstliche Beatmung erforderlich machten. Cheyne-Stokes-Atmung und Apnoe wurden beobachtet. Bradykardie und Hypothermie können mit Bewusstlosigkeit ebenso wie mit muskulärer Hypotonie einhergehen, die Sehnenreflexe bleiben jedoch unbeeinträchtigt. Bradykardie sprach auf intravenöse Atropin-Verabreichung an. Ereignisse einer Hypernatriämie mit metabolischer Alkalose wurden im Zusammenhang mit begleitender Verabreichung einer NaCl-Infusion berichtet.

Behandlung
Eine Magenspülung kann in Betracht gezogen werden, wenn vermutet wird, dass außerdem Nahrung aufgenommen wurde. Da Emesis auch bei beeinträchtigtem Bewusstsein auftreten kann, kann es notwendig sein, den Körper in eine geeignete Position zu bringen (auf der linken Seite liegend) und die Luftwege durch Intubation frei zu halten. Obwohl der Würgereflex bei tief komatösen Patienten möglicherweise nicht mehr vorhanden ist, können selbst bewusstlose Patienten aggressiv auf eine Intubation reagieren; daher sollte eine schnelle Einleitung (ohne Anwendung eines Sedativums) erfolgen.

Von der Verabreichung von Flumazenil kann keine Umkehrung der ZNS-dämpfenden Wirkung von Natriumoxybat erwartet werden. Eine Anwendung von Naloxon bei der Behandlung einer Überdosierung mit GHB kann nicht empfohlen werden, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Die Anwendung von Hämodialyse oder anderen Formen von extrakorporaler Arzneimittelentfernung wurde bei Natriumoxybat-Überdosierungen nicht untersucht. Auf Grund der schnellen Verstoffwechselung von Natriumoxybat sind diese Maßnahmen nicht gerechtfertigt.

6. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem
ATC-Code: N07XX04

Natriumoxybat ist ein auf das Zentralnervensystem wirkendes Sedativum, das die exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexie bei Patienten mit Narkolepsie reduziert und die Schlafarchitektur durch Reduzierung des fragmentierten Nachtschlafs modifiziert. Der genaue Mechanismus, durch den Natriumoxybat eine Wirkung ausübt, ist unbekannt, es wird jedoch angenommen, dass Natriumoxybat durch die Förderung des langsamen (Delta-) Wellen-Schlafes wirkt und den nächtlichen Schlaf festigt. Vor dem nächtlichen Schlaf verabreichtes Natriumoxybat vermehrt den Schlaf der Stadien 3 und 4 und verlängert die Schlaflatenz, während es die Häufigkeit von REM-Episoden zu Beginn des Schlafs (SOREMPs) reduziert. Möglicherweise sind noch weitere Mechanismen beteiligt, die noch untersucht werden müssen. Mehr als 80 % der Patienten in den dokumentierten klinischen Studien wurden weiterhin gleichzeitig mit Stimulanzien behandelt.

Die Wirksamkeit von Natriumoxybat zur Behandlung von Narkolepsiesymptomen wurde anhand von vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien im Parallelgruppendesign (Studien 1, 2, 3 und 4) bei Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie festgestellt. Nur innerhalb der Studie 2 war Kataplexie nicht als Einschlusskriterium gefordert. Die gleichzeitige Behandlung mit Stimulanzien war in allen Studien zulässig (außer in Studie 2 während der aktiven Behandlungsphase). Antidepressiva wurden in allen Studien mit Ausnahme der Studie 2 vor der aktiven Behandlung abgesetzt. In jeder Studie wurde die tägliche Dosis in zwei gleich große Dosen aufgeteilt. Die erste Dosis wurde abends zur Schlafenszeit und die zweite Dosis 2,5 bis 4 Stunden später eingenommen.

Tabelle 1 Zusammenfassung der durchgeführten klinischen Studien, in denen Natriumoxybat zur Behandlung der Narkolepsie eingesetzt wurde

Studie	Primäre Wirksamkeit	N=	Sekundäre Wirksamkeit	Zeitraum	Aktive Behandlung und Dosis (g/Tag)
Studie 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Schlafarchitektur/ Kataplexie/Naps/FOSQ	8 Wochen	Natriumoxybat 4,5-9
Studie 2	EDS (MWT)	231	Schlafarchitektur/ ESS/CGIc/Naps	8 Wochen	Natriumoxybat 6-9 Modafinil 200-600 mg
Studie 3	Kataplexie	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 Wochen	Natriumoxybat 3-9
Studie 4	Kataplexie	55	keine	4 Wochen	Natriumoxybat 3-9

EDS – Exzessive Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness); ESS – Epworth Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale); MWT – Mehrfach-Wachbleibe-Test (Maintenance of Wakefulness Test); Naps – Anzahl ungewollter Nickerchen während des Tages (Number of inadvertent daytime naps); CGIc – Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression of Change); FOSQ – Funktionelle Ergebnisse im Schlaf-Fragebogen (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire)

Studie 1 schloss 246 Patienten mit Narkolepsie ein und beinhaltete eine einwöchige Titrationsphase. Als primärer Wirksamkeitsnachweis wurden Veränderungen der exzessiven Tagesschläfrigkeit anhand der Epworth Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale, ESS) ermittelt sowie Veränderungen der Schwere der Narkolepsiesymptome durch den Prüfarzt anhand der Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression of Change, CGIc) bewertet.

Tabelle 2 Zusammenfassung der ESS-Resultate der Studie 1

Epworth Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale, ESS; Spannweite 0-24)				
Dosisgruppe [g/Tag (N)]	Ausgangslage	Endwert	Änderung der Ausgangslage (Median)	Änderung der Ausgangslage im Vergleich zu Placebo (p-Wert)
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

Tabelle 3 Zusammenfassung der Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression of Change, CGIc) der Studie 1

Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression of Change, CGIc)		
Dosisgruppe [g/Tag (N)]	Responder* N (%)	Änderung der Ausgangslage im Vergleich zu Placebo (p-Wert)
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

* Zur Analyse der CGIc-Daten wurde festgelegt, dass Responder Patienten waren, denen es sehr viel besser oder viel besser ging.

In Studie 2 wurden die Wirkungen von oral verabreichtem Natriumoxybat, Modafinil und Natriumoxybat + Modafinil gegenüber Placebo in der Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie verglichen. Während der 8-wöchigen Doppelblindphase nahmen die Patienten Modafinil in ihrer bewährten Dosis oder äquivalent Placebo ein. Die Natriumoxybat- bzw. die äquivalente Placebo-Dosis betrug 6 g/Tag in den ersten 4 Wochen, sie wurde auf 9 g/Tag für die verbleibenden 4 Wochen erhöht. Als primärer Wirksamkeitsnachweis wurde die exzessive Tagesschläfrigkeit durch die objektive Reaktion im MWT ermittelt.

Tabelle 4 Zusammenfassung der MWT-Resultate der Studie 2

STUDIE 2				
Dosisgruppe	Ausgangslage	Endwert	Änderung zur Ausgangslage (Mittelwert)	Endwert im Vergleich zu Placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoxybat (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoxybat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Studie 3 schloss 136 Narkolepsiepatienten mit moderater bis schwerer Kataplexie als Ausgangslage ein (21 Kataplexieattacken pro Woche im Median). In dieser Studie war die Häufigkeit der Kataplexieattacken der primäre Wirksamkeitsnachweis.

Tabelle 5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie 3

Dosis	**Anzahl der Patienten**	**Kataplexieattacken**		
Studie 3		Ausgangslage	Änderung zur Ausgangslage (Median)	Änderung der Ausgangslage im Vergleich zu Placebo (p-Wert)
		Attacken/Woche (Median)		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/Tag	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/Tag	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/Tag	33	23,5	-16	0,0008

Studie 4 schloss 55 Narkolepsiepatienten ein, die Natriumoxybat für 7 bis 44 Monate in der offenen Behandlung eingenommen hatten. Die Patienten wurden randomisiert entweder der weiteren Behandlung mit Natriumoxybat in der erreichten stabilen Dosis oder Placebo zugeteilt. Die Studie 4 wurde speziell zur Beurteilung der anhaltenden Wirksamkeit von Natriumoxybat nach Langzeitbehandlung durchgeführt. In dieser Studie war die Häufigkeit der Kataplexieattacken der primäre Wirksamkeitsnachweis.

Tabelle 6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie 4

Behandlungsgruppe	**Anzahl der Patienten**	**Kataplexie-Anfälle**		
Studie 4		Ausgangslage	Änderung zur Ausgangslage (Median)	Änderung der Ausgangslage im Vergleich zu Placebo (p-Wert)
		Attacken/2 Wochen (Median)		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natriumoxybat	26	1,9	0	p <0,001

In Studie 4 war das Ansprechen der Patienten auf Dosen von 6 bis g/Tag numerisch ähnlich; es wurde jedoch kein Effekt bei Patienten beobachtet, die mit weniger als 6 g/Tag behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Natriumoxybat wird nach oraler Verabreichung schnell und nahezu vollständig resorbiert; die Resorption wird durch eine stark fetthaltige Mahlzeit verzögert und abgeschwächt. Es wird hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert, wobei die Halbwertszeit 0,5 bis 1 Stunde beträgt. Die Pharmakokinetik ist nicht linear, wobei der Bereich unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) versus Zeitkurve auf das 3,8-Fache ansteigt, wenn die Dosis von 4,5 g auf 9 g verdoppelt wird. Die Pharmakokinetik verändert sich nicht bei wiederholter Dosierung.

Resorption
Natriumoxybat wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert, wobei die absolute Bioverfügbarkeit etwa 88 % beträgt. Die durchschnittlichen Plasma-Spitzenkonzentrationen (1. und 2. Spitzenwert) nach der Verabreichung einer Tagesdosis von 9 g, verteilt auf zwei gleiche Dosen, die im Abstand von vier Stunden gegeben wurden, betrugen 78 bzw. 142 Mikrogramm/ml. Die durchschnittliche Zeit bis zur Plasma-Spitzenkonzentration (T_{max}) variierte in acht pharmakokinetischen Studien von 0,5 bis 2 Stunden. Nach oraler Verabreichung steigen die Plasmaspiegel von Natriumoxybat mit zunehmender Dosis überproportional. Einzeldosen über 4,5 g wurden nicht untersucht. Die Verabreichung von Natriumoxybat unmittelbar nach einer sehr fetthaltigen Mahlzeit führte zu einer verzögerten Resorption (der durchschnittliche T_{max}-Wert stieg von 0,75 Stunden auf 2,0 Stunden) und zu einem Rückgang des Spitzen-Plasmaspiegels (C_{max}) um durchschnittlich 58 % sowie der systemischen Exposition (AUC) um 37 %.

Verteilung
Natriumoxybat ist eine hydrophile Verbindung mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von durchschnittlich 190 - 384 ml/kg. Bei Natriumoxybat-Konzentrationen von 3 bis 300 Mikrogramm /ml wird weniger als 1 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation
Tierstudien weisen darauf hin, dass der Metabolismus der hauptsächliche Eliminationsweg für Natriumoxybat ist, wobei über den Tricarbonsäurezyklus (Krebs-Zyklus) und sekundär durch β-Oxidation Kohlendioxid und Wasser gebildet werden. An dem primären Weg ist ein zytosolisches NADP+-gebundenes Enzym, die GHB-Dehydrogenase, beteiligt, das die Umwandlung von Natriumoxybat zu Succinatsemialdehyd katalysiert, das dann durch das Enzym Succinatsemialdehyddehydrogenase zu Bernsteinsäure biotransformiert wird. Bernsteinsäure tritt in den Krebs-Zyklus ein, wo es zu Kohlendioxid und Wasser metabolisiert wird. Ein zweites mitochondriales Oxido-Reduktase-Enzym, eine Transhydrogenase, katalysiert ebenfalls die Umwandlung zu Succinatsemialdehyd bei Vorhandensein von α-Ketoglutarat. Ein alternativer Weg der Biotransformation umfasst die ß-Oxidation über 3,4-Dihydroxybutyrat zu Acetyl-CoA, das auch im Citratzyklus zu Kohlendioxid und Wasser umgebaut wird. Es wurden keine aktiven Metaboliten identifiziert.

In-vitro-Studien mit gepoolten menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Natriumoxybat bis zu einer Konzentration von 3 mM (378 Mikrogramm/ml) die Aktivitäten der menschlichen Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A nicht signifikant hemmt. Diese Werte sind beträchtlich höher als die bei therapeutischen Dosen erreichten Spiegel.

Elimination
Die Clearance von Natriumoxybat erfolgt nahezu ausschließlich durch Biotransformation zu Kohlendioxid, das dann durch Ausatmung eliminiert wird. Im Durchschnitt erscheinen weniger als 5 % des unveränderten Arzneimittels innerhalb von 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme im menschlichen Urin. Die Ausscheidung über die Fäzes ist zu vernachlässigen.

Ältere Patienten
Bei einer limitierten Anzahl von Patienten über 65 Jahren war die Pharmakokinetik von Natriumoxybat verglichen mit Patienten unter 65 Jahren nicht unterschiedlich.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Natriumoxybat bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren ist nicht untersucht worden.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Da die Nieren bei der Ausscheidung von Natriumoxybat keine bedeutende Rolle spielen, wurde keine pharmakokinetische Studie an Patienten mit renaler Dysfunktion durchgeführt; es ist nicht zu erwarten, dass die Nierenfunktion Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Natriumoxybat hat.

Eingeschränkte Leberfunktion
Natriumoxybat durchläuft eine signifikante präsystemische Verstoffwechselung („First-pass"-Lebermetabolismus). Nach einer Einzeldosis von 25 mg/kg waren die AUC-Werte bei zirrhotischen Patienten doppelt so hoch, wobei die scheinbare orale Clearance von 9,1 bei gesunden Erwachsenen auf 4,5 bzw. 4,1 ml/min/kg bei Klasse-A-Patienten (ohne Aszites) bzw. Klasse-C-Patienten (mit Aszites) reduziert war. Die Eliminationshalbwertszeit war signifikant länger bei Klasse-C- und Klasse-A-Patienten als in der Kontrollgruppe (durchschnittlicher t1/2-Wert von 59 und 32 versus 22 Minuten). Die Anfangsdosis muss bei allen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion halbiert und die Reaktion auf Dosissteigerungen genau überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ethnische Zugehörigkeit
Die Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf den Metabolismus von Natriumoxybat wurde nicht beurteilt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wiederholte Verabreichung von Natriumoxybat bei Ratten (90 Tage und 26 Wochen) und Hunden (52 Wochen) erbrachte keine signifikanten Befunde in Bezug auf die klinische Chemie sowie auf die Makro- und Mikro-Pathologie. Behandlungsbedingte klinische Symptome standen hauptsächlich im Zusammenhang mit Sedierung, reduzierter Nahrungsaufnahme und nachfolgenden Änderungen bei Körpergewicht, Körpergewichtszunahme und Organgewichten. Die Dosierungen für Ratten und Hunde beim NOEL (No Observed Effect Level) waren niedriger (etwa 50 %) als beim

Menschen. Natriumoxybat zeigte in *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen weder mutagene noch klastogene Eigenschaften.

Gammabutyrolacton (GBL), eine Vorstufe von GHB, das in Dosierungen getestet wurde, die etwa den bei Menschen zu erwartenden Mengen entsprachen (1,21- bis 1,64-mal so hoch), wurde vom NTP (National Toxicology Program) als nichtkarzinogen bei Ratten und möglicherweise karzinogen bei Mäusen eingestuft, und zwar aufgrund eines leichten Anstiegs von Phäochromozytomen, der wegen der hohen Mortalität in der Hochdosisgruppe schwer zu interpretieren war. In einer Karzinogenitätsstudie bei Ratten mit Oxybat wurden keine substanzbedingten Tumoren festgestellt.

GHB hat keinen Einfluss auf das Paarungsverhalten, die allgemeine Fruchtbarkeit oder die Spermienparameter und zeigte bei Ratten nach Gaben von bis zu 1000 mg/kg/Tag GHB (1,64-mal die menschliche Exposition, berechnet bei nicht trächtigen Tieren) keine embryo-fetale Toxizität. Die perinatale Sterblichkeit war erhöht, das mittlere Fetengewicht war bei den F1-Tieren in der Hochdosis-Gruppe während der Stillzeit reduziert. Ein Zusammenhang dieser Effekte auf die fetale Entwicklung mit der maternalen Toxizität konnte nicht festgestellt werden. Bei Kaninchen wurde eine leichte Fetotoxizität beobachtet.

In Diskriminationstests wurde gezeigt, dass GHB einen eigenen diskriminativen Stimulus ausübt, der in einigen Aspekten dem von Alkohol, Morphin und bestimmten GABA-mimetischen Arzneimitteln vergleichbar ist. Selbstapplikationsstudien bei Ratten, Mäusen und Affen ergaben widersprüchliche Ergebnisse, während die Toleranz gegenüber GHB wie auch die Kreuztoleranz gegenüber Alkohol und Baclofen bei Nagetieren eindeutig nachgewiesen wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Äpfelsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 40 Tage

Nach der Verdünnung in den Messbechern sollte die Zubereitung innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Natriumoxybat Accord ist in einer bernsteinfarbenen 200-ml-Flasche aus PET (Polyethylenterephthalat) erhältlich, die 180 ml Lösung zum Einnehmen enthält und mit einem weißen kindergesicherten Schraubverschluss aus Polyethylen verschlossen ist. Jeder Umkarton enthält zusätzlich eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polypropylen und Polyethylen, einen Adapter aus Polyethylen und zwei Messbecher aus Polypropylen mit kindergesicherten Polyethylen-Verschlusskappen.

Die Applikationsspritze hat eine Messeinteilung in g und darf daher nur für Natriumoxybat Accord verwendet werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202458.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16.01.2020

10. STAND DER INFORMATION

12/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig