FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Natriumoxybat neuraxpharm 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jeder ml der Lösung enthält 93,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen
Die Lösung zum Einnehmen ist klar, farblos bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten, Jugendlichen und Kindern ab 7 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Anleitung eines Arztes, der Erfahrungen in der Behandlung von Narkolepsie hat, begonnen und durchgeführt werden. Ärzte müssen sich strikt an die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen halten.

Dosierung

Erwachsene
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 zuvor allmählich auf diese Dosishöhe eingestellt wurde.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Natriumoxybat und Valproat (siehe Abschnitt 4.5) wird eine Reduzierung der Natriumoxybat-Dosis um 20 % empfohlen. Die empfohlene Anfangsdosis von Natriumoxybat beträgt bei gleichzeitiger Einnahme von Valproat 3,6 g oral pro Tag. Die Anfangsdosis wird in zwei gleichen Dosen von etwa 1,8 g eingenommen. Wenn die gleichzeitige Einnahme gerechtfertigt ist, dann sollte das Ansprechen des Patienten und die Verträglichkeit überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Unterbrechung der Behandlung mit Natriumoxybat neuraxpharm

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 er wieder beginnend 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 Abschnitt 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
Jugendliche und Kinder ab 7 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg:

Natriumoxybat neuraxpharm wird oral zweimal pro Nacht verabreicht. Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisinitiierung und Dosistitration für Natriumoxybat für pädiatrische Patienten

Gewicht des Patienten	Anfängliche tägliche Gesamtdosis	Dosistitrationsschema (bis zur klinischen Wirkung)	Empfohlene maximale tägliche Gesamtdosis

	(Einnahme in 2 Teildosen)*		
15 kg bis < 20 kg	≤ 1 g/Tag	≤ 0,5 g/Tag/Woche	0,2 g/kg/Tag
20 kg bis < 30 kg	≤ 2 g/Tag	≤ 1 g/Tag/Woche	
30 kg bis < 45 kg	≤ 3 g/Tag	≤ 1 g/Tag/Woche	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/Tag	≤ 1,5 g/Tag/Woche	9 g/Tag

*Beim Zubettgehen und 2,5 bis 4 Stunden später. Für Kinder, die länger als 8 Stunden pro Nacht schlafen, kann Natriumoxybat nach dem Zubettgehen, während das Kind im Bett liegt, in zwei gleichmäßig aufgeteilten Dosen in einem Abstand von 2,5 bis 4 Stunden verabreicht werden.

Die Dosistitration bis zur klinischen Wirkung sollte schrittweise auf der Grundlage der Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Zwischen den Dosiserhöhungen wird ein Intervall von mindestens ein bis zwei Wochen empfohlen. Die Dosierungsempfehlungen für Natriumoxybat (Anfangsdosis, Dosistitrationsschema und maximale Dosis) für pädiatrische Patienten basieren auf dem Körpergewicht. Daher sollte das Körpergewicht der Patienten in regelmäßigen Abständen überprüft werden, insbesondere während der Titrationsphase, um sicherzustellen, dass die angemessene Dosis Natriumoxybat verabreicht wird.

Die empfohlene maximale tägliche Gesamtdosis ist 0,2 g/kg/Tag bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg. Für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr beträgt die maximale tägliche Gesamtdosis 9 g/Tag.

Wenn Natriumoxybat und Valproat gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5), wird eine Verringerung der Natriumoxybat-Dosis von 20 % empfohlen, z. B. 4,8 g/Tag anstelle von 6 g/Tag.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natriumoxybat bei Kindern im Alter von unter 7 Jahren ist nicht erwiesen und daher wird Natriumoxybat nicht zur Anwendung bei unter 7-Jährigen empfohlen. Kinder mit einem Körpergewicht von unter 15 kg dürfen kein Natriumoxybat erhalten.

Art der Anwendung

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

In der Natriumoxybat neuraxpharm-Packung befinden sich eine Dosierspritze mit Messeinteilung und zwei 100 ml-Messbecher mit kindergesicherten Verschlusskappen. Jede abgemessene Natriumoxybat neuraxpharm-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 sowohl erwachsene als auch pädiatrische Patienten ihre Mahlzeiten mindestens einige (2 bis 3) Stunden vor Einnahme der ersten Dosis Natriumoxybat neuraxpharm, die direkt vor dem Zubettgehen eingenommen werden muss, zu sich nehmen. Erwachsene und pädiatrische 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 kann eine Atemdepression verursachen.

Atemdepression und Dämpfung des zentralen Nervensystems

Natriumoxybat kann eine Atemdepression verursachen. Patienten sollten vor einer Behandlung auf das Vorliegen von Schlafapnoe untersucht werden. Wenn eine Behandlung erwogen wird, ist Vorsicht geboten. Bei einem nüchternen, gesunden Probanden wurden nach einer einzigen Einnahme von 4,5 g (das Doppelte der empfohlenen Anfangsdosis) Apnoe und Atemdepression beobachtet. Während der Überwachung nach Marktzulassung wurde beobachtet, dass die Anwendung von Natriumoxybat die Patienten für ein im Schlaf auftretendes Erstickungsgefühl prädisponieren kann. 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. Patienten sollten während der Behandlung auf Anzeichen einer Atemdepression hin überwacht werden. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Schlafapnoe sollten Patienten mit einem BMI $\geq$ 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 das Risiko einer 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). Wenn die gleichzeitige Einnahme gerechtfertigt ist, dann ist eine Anpassung der Dosierung in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2). Zusätzlich sollte das Ansprechen des Patienten und die Verträglichkeit sorgfältig überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

- *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).

Missbrauchspotential und Abhängigkeit

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.

Patienten mit Porphyrie

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

Neuropsychiatrische Ereignisse

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 affektiven Störungen (einschließlich depressiven Erkrankungen, Angstzuständen und bipolaren Störungen), Suizidversuchen und Psychosen in der Vorgeschichte müssen besonders sorgfältig im Hinblick auf Depressionssymptome und/oder suizidale Gedanken überwacht werden, solange sie Natriumoxybat einnehmen. Die Anwendung von Natriumoxybat 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 oder Selbstschädigung gedacht werden. Episoden von Schlafwandeln müssen daher vollständig untersucht und geeignete Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Überwachung während der Titrationsphase
Die Verträglichkeit des Patienten, insbesondere hinsichtlich potentieller Anzeichen einer ZNS- oder Atemdepression, sollte bei jeder Dosiserhöhung während der Titrationsphase sorgfältig überwacht werden. Die sorgfältige Überwachung sollte die Beobachtung der Atmung des Kindes durch die Eltern/Betreuer nach der Einnahme von Natriumoxybat einschließen, um zu beurteilen, ob während der ersten zwei Stunden jegliche Anomalien bei der Atmung auftreten, wie zum Beispiel schweres Atmen, Schlafapnoe, Zyanose der Lippen/des Gesichts. Falls Anomalien bei der Atmung beobachtet werden, sollte medizinische Unterstützung in Anspruch genommen werden. Falls nach der ersten Dosis jegliche Anomalien festgestellt werden, sollte die zweite Dosis nicht verabreicht werden. Falls keine Anomalien festgestellt werden, kann die zweite Dosis verabreicht werden. Die zweite Dosis sollte nicht früher als 2,5 Stunden und nicht später als 4 Stunden nach der ersten Dosis verabreicht werden. In einzelnen Fällen, z. B. wenn ungewiss ist, ob die Eltern/Betreuer in der Lage sind eine sorgfältige Überwachung wie beschrieben zu gewährleisten, wird Natriumoxybat nicht empfohlen, es sei denn, eine medizinische Überwachung der Behandlung kann organisiert werden.

Wenn Zweifel bezüglich der Gabe einer Dosis bestehen, sollte keine weitere Dosis verabreicht werden, um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren.

Gewichtsverlust
Bei Patienten, die mit Natriumoxybat behandelt werden, tritt häufig eine Gewichtsabnahme ein (siehe Abschnitt 4.8). Bei pädiatrischen Patienten ist es wichtig, dass ihr Körpergewicht insbesondere während der Dosistitrationsphase in regelmäßigen Abständen überprüft wird, um sicherzustellen, dass die angemessene Dosis Natriumoxybat verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Neuropsychiatrische Ereignisse
Für Kinder und Jugendliche ist zusätzliche Sorgfalt zur Beurteilung potenzieller suizidaler oder depressiver Zustände vor Beginn der Behandlung mit Natriumoxybat (siehe Abschnitt 4.8) sowie zur Überwachung behandlungsbedingter Ereignisse geboten.

Alkohol und ZNS-Depressiva
Angesichts des Risikos von Alkoholkonsum unter Jugendlichen wird darauf hingewiesen, dass Alkohol die depressive Wirkung von Natriumoxybat auf das ZNS und die Atmung bei Kindern und Jugendlichen, die Natriumoxybat einnehmen, weiter verstärken kann (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Natriumaufnahme

Dieses Arzneimittel enthält 420 mg Natrium pro Dosis von 2,25 g Natriumoxybat, entsprechend 21 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 84,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Natriumoxybat neuraxpharm ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

Eine Empfehlung zur Reduktion der Natriumaufnahme sollte sorgfältig bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz, Hypertonie oder eingeschränkter Nierenfunktion beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.9).

Schulungsmaterialien

Zur Unterstützung der Verschreibenden und der Patienten/Betreuer in Bezug auf sicherheitsrelevante Informationen zu Natriumoxybat werden Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt. Die Materialien werden insbesondere darauf hinweisen, dass bei pädiatrischen Patienten eine initiale Beurteilung des Patienten im Hinblick auf das Wachstum und die Lernfähigkeit durchgeführt werden sollte und dass zusätzlich zu jeden Nebenwirkungen jegliche Veränderungen des Verhaltens (soziale und auf das Lernen bezogene Veränderungen) dem Arzt des Kindes gemeldet werden sollten.

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 Anwendung 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 Anwendung 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 (1.250 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 allein beobachtet. Wenn die gleichzeitige Einnahme gerechtfertigt ist, dann sollte das Ansprechen des Patienten/ und die Verträglichkeit überwacht und die Dosis falls notwendig angepasst werden.

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 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 in männlichen und weiblichen Ratten bei GHB-Dosen bis zu 1.000 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.

Für pädiatrische Patienten werden die Ärzte und Eltern oder Betreuer darauf hingewiesen, dass, wenn das Verhältnis der täglichen Dosis zum Körpergewicht 0,1 g/kg/Tag übersteigt, die Wartezeit in Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit möglicherweise länger als 6 Stunden betragen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Klinische Studien
Das Sicherheitsprofil war bei Studien mit erwachsenen und pädiatrischen Studienteilnehmern qualitativ gleich.

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

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natriumoxybat zur Behandlung von Narkolepsiesymptomen 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 bei Erwachsenen Fibromyalgie als Indikation für Natriumoxybat zu beurteilen. Darüber hinaus wurden randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Interaktionsstudien im Crossover-Design mit Ibuprofen, Diclofenac und Valproat bei gesunden erwachsenen Probanden durchgeführt. Die Zusammenfassung befindet sich in Abschnitt 4.5.

Erfahrungen nach der Marktzulassung
Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, von denen während klinischer Studien berichtet wurden, 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.

Systemorgan-klasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Nasopharyngitis, Sinusitis		
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Anorexie, verminderter Appetit		Dehydratation, Appetitsteigerung
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Kataplexie, Angst, abnorme Träume, Verwirrtheits-zustand, Desorientiertheit, Alpträume, Schlafwandeln, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Durchschlaf-störungen, Nervosität	Suizidversuch, Psychose, Paranoia, Halluzination, abnormes Denken, Agitiertheit, Einschlaf-schwierigkeiten	Suizidgedanken, Tötungsgedan-ken/Mordgedan-ken, Aggression, euphorische Stimmung, schlafbezogene Essstörung, Panikattacke, Manie/bipolare Störung, Wahnvorstellung, Bruxismus, Reizbarkeit und gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Schlaflähmung, Somnolenz, Tremor, Gleichgewichts-störungen, Aufmerksam-keitsstörungen, Hypästhesie, Parästhesie, Sedierung, Dysgeusie	Myoklonus, Amnesie, Syndrom der ruhelosen Beine (Restless-Legs-Syndrom)	Konvulsion, Bewusstseins-verlust, Dyskinesien
Augenerkran-kungen		Verschwomme-nes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		(Dreh-)Schwindel (Vertigo)		Tinnitus
Herzerkran-kungen		Palpitationen		
Gefäßerkran-kungen		Hypertonie		

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Schnarchen, Nasenverstopfung (nasale Kongestion)		Atemdepression, Schlafapnoe, Erstickungsgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (die Inzidenz von Übelkeit ist bei Frauen höher als bei Männern)	Erbrechen, Diarrhöe, Oberbauch-schmerzen	Stuhlinkontinenz	Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes		Hyperhidrosis, Hautausschlag		Urtikaria, Angioödem, Seborrhoe
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Arthralgie, Muskelspasmen, Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Enuresis nocturna, Harninkontinenz		Pollakisurie/ Harndrang, Nykturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort		Asthenie, Müdigkeit, Gefühl des Betrunkenseins, periphere Ödeme		
Untersuchungen		Erhöhter Blutdruck, Gewichtsab-nahme		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		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.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natriumoxybat für die Behandlung von Narkolepsie mit Kataplexie-Symptomen in einer doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-II/III-Studie mit Randomized-Withdrawal-Design nachgewiesen.

In einer Studie bei Kindern und Jugendlichen waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse Enurese (18,3 %), Übelkeit (12,5 %), Erbrechen (8,7 %) und Gewichtsabnahme (8,7 %), verminderter Appetit (6,7 %), Kopfschmerzen (5,8 %), Schwindel (5,8 %). Es wurden außerdem Suizidgedanken (1 %) und akute Psychose (1 %) als unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5).
Bei einigen Kindern zwischen 7 und < 18 Jahren hat die Überwachung nach der Markteinführung gezeigt, dass Natriumoxybat aufgrund von abnormem Verhalten, Aggressionen und Stimmungsänderungen abgesetzt wurde.

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 sowie Azidose 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, aber bei Azidose-Fällen berichtet, die bei Überdosierung mit GHB auftraten. Auf Grund der schnellen Verstoffwechselung von Natriumoxybat sind diese Maßnahmen gegebenenfalls nicht gerechtfertigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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.

Erwachsene

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 2 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 3 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 4 Zusammenfassung der Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression of Change, CGIc) der Studie 1

Veränderungen des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression of Change,		
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 5 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 6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie 3

Dosis	**Anzahl der Patienten**	**Kataplexie-Anfälle**		
Studie 3		Ausgangslage	Änderung der 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 7 Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie 4

Behandlungs-gruppe	**Anzahl der Patienten**	**Kataplexie-Anfälle**		
Studie 4		Ausgangslage	Änderung der 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 9 g/Tag numerisch ähnlich; es wurde jedoch kein Effekt bei Patienten beobachtet, die mit weniger als 6 g/Tag behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Natriumoxybat bei pädiatrischen Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie mit Randomized-Withdrawal-Design nachgewiesen.

Diese Studie zeigte die klinische Wirksamkeit von Natriumoxybat bei der Behandlung von Kataplexie und exzessiver Tagesschläfrigkeit (Excess Daytime Sleepiness, EDS) bei Narkolepsie bei pädiatrischen Studienteilnehmern.

63 Patienten wurden in der Population zur Wirksamkeit in dieser Studie randomisiert, in der der primäre Wirksamkeitsendpunkt die Veränderung der Anzahl der wöchentlichen Kataplexieattacken zwischen den letzten beiden Wochen der Phase mit fester Dosis und der doppelblinden Phase war.

Während der doppelblinden Phase betrug die mediane (Q1, Q3) Veränderung gegenüber Baseline (das heißt den letzten 2 Wochen der Phase mit fester Dosis) in der wöchentlichen Anzahl an Kataplexieattacken 12,71 (3,44; 19,77) bei auf Placebo randomisierten Patienten und 0,27 (-1,00; 2,50) bei auf Natriumoxybat randomisierten Patienten.

Tabelle 8 Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie 13-005 bei Kindern/Jugendlichen

Behandlungs-gruppe	**Anzahl der Patienten**	**Wöchentliche Anzahl an Kataplexieattacken (Median)**		
		Baseline (d. h. die letzten 2 Wochen der Phase mit fester Dosis)	Doppelblind-zeitraum	Änderung gegenüber Baseline
		Attacken/2 Wochen (Median)		
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Natriumoxybat	31	3,50	3,77	0,27
p-Wert				< 0,0001

Bei der Durchführung von Subgruppenanalysen nach Altersgruppe (7-11 Jahre und 12-17 Jahre) für den primären Endpunkt wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Während des doppelblinden Behandlungszeitraums betrug bei Studienteilnehmern im Alter von 7 bis 11 Jahren die mediane (Q1, Q3) Veränderung gegenüber der Baseline in der wöchentlichen Anzahl an Kataplexieattacken 18,32 (7,58; 35,75) bei auf Placebo randomisierten Studienteilnehmern und 0,13 (-1,15; 2,05) bei auf Natriumoxybat randomisierten Studienteilnehmern (p < 0,0001). Während des doppelblinden Behandlungszeitraums betrug bei Studienteilnehmern im Alter von 12 bis 17 Jahren die mediane (Q1, Q3) Veränderung gegenüber der Baseline in der wöchentlichen Anzahl an Kataplexieattacken 9,39 (1,08; 16,12) bei auf Placebo randomisierten Studienteilnehmern und 0,58 (-0,88; 2,58) bei auf Natriumoxybat randomisierten Studienteilnehmern (p = 0,0044).

Während des doppelblinden Behandlungszeitraums betrug die mediane (Q1, Q3) Veränderung des sekundären Endpunkts (Veränderung der ESS-Punktzahlen) gegenüber der Baseline (bei Besuch 3 - Ende der Phase mit fester Dosis) in der Punktzahl der Epworth-Schläfrigkeitsskala für Kinder und Jugendliche (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents, ESS-CHAD) 3,0 (1,0; 5,0) bei auf Placebo randomisierten Studienteilnehmern und 0,0 (-1,0; 2,0) bei auf Natriumoxybat randomisierten Studienteilnehmern. Der Vergleich der Rangänderung gegenüber der Baseline

zwischen den Behandlungen war statistisch signifikant (p = 0,0004), analysiert mittels ANCOVA-Modellierung, mit der Behandlung als Faktor und dem Baseline-Rangwert als Kovariate. Auf Placebo randomisierte Studienteilnehmer hatten durchschnittlich höhere ESS (CHAD)-Punktzahlen bei Baseline als die auf Natriumoxybat randomisierten.

Tabelle 9 Zusammenfassung der ESS (CHAD)-Punktzahl während der doppelblinden Behandlungsphase (Population zur Wirksamkeit)

Behandlungs-gruppe	**Anzahl der Patienten**	**Veränderung der ESS (CHAD)-Punktzahl (Median)**		
		Baseline (Besuch 3 - Ende der Phase mit fester Dosis)	Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Besuch 4)	Veränderung gegenüber der Baseline
		Attacken/2 Wochen (Median)		
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Natriumoxybat	31	8,0	9,0	0,0
p-Wert				0,0004

Abkürzungen: ESS (CHAD) = Epworth-Schläfrigkeitsskala für Kinder und Jugendliche (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents)

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 µg/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 bis 384 ml/kg. Bei Natriumoxybat-Konzentrationen von 3 bis 300 µg/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 β-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 µg/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.

Besondere Patientengruppen

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 wichtigsten pharmakokinetischen Eigenschaften von Natriumoxybat bei pädiatrischen Studienteilnehmern sind dieselben wie die in pharmakokinetischen Studien für Natriumoxybat bei Erwachsenen berichteten.

Pädiatrische und erwachsene Studienteilnehmer, die dieselbe mg/kg-Dosis erhalten, haben vergleichbare Plasmakonzentration-Zeit-Profile (siehe Abschnitt 4.2).

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 $t_{1/2}$-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 an Ratten (90 Tage und 26 Wochen) und Hunde (52 Wochen) erbrachte keine signifikanten Befunde in Bezug auf die klinische Chemie sowie auf die Makro- und Mikro-Pathologie. Behandlungsbedürftige 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 F_1-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 einer 10-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an jungen Ratten, die vom postnatalen Tag 21 bis 90 behandelt wurden, führte Natriumoxybat zu Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen während der ersten Behandlungswoche, als die Tiere 21 bis 27 Tage alt waren, was einem ungefähren Alter von 3-4 Jahren bei Kindern entspricht. Akute Toxizität trat bei Expositionen unterhalb derjenigen, die bei pädiatrischen Patienten erwartet werden, auf, und Mortalität trat nach mit Natriumoxybat assoziierten klinischen Anzeichen (Bradypnoe, tiefe Atmung, verminderte Aktivität, unkoordinierter Gang, eingeschränkter Aufrichtungsreflex) auf, im Einklang mit der erwarteten Pharmakologie. Der Grund für diese relativ stärkere Toxizität während der ersten Behandlungswoche ist nicht vollständig geklärt. Sie könnte damit zusammenhängen, dass junge Tiere anscheinend eine höhere systemische Exposition aufweisen als ältere jugendliche Ratten. Sie könnte auch auf eine höhere Sensitivität der Jungtiere gegenüber Natriumoxybat im Vergleich zu älteren jugendlichen und erwachsenen Ratten und/oder auf das Phänomen einer Toleranzentwicklung zurückzuführen sein. Ähnlich wie bei Erwachsenen wurde auch ein verringertes Körpergewicht und eine verminderte Futteraufnahme beobachtet, mit zusätzlichen respiratorischen Anzeichen (tiefe und langsame Atmung). Natriumoxybat verursachte keine

nachteiligen Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung bis zu Expositionswerten, die zwei- bis viermal höher waren als die Exposition, die bei der maximal empfohlenen Dosis bei pädiatrischen Patienten erwartet wurde (200 mg/kg/Tag bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg oder 9 g/Tag bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg).

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
Natriumhydroxid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 7 Wochen
Nach der Verdünnung im Messbecher sollte die Zubereitung innerhalb der nächsten 24 Stunden eingenommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch

180 ml Lösung in einer 200 ml Braunglasflasche mit kindergesichertem Verschluss (PP/PE)

Jede Packung enthält eine Glasflasche, einen LDPE-Flaschenadapter zum Eindrücken, eine PP/PE Dosierspritze mit Messeinteilung (Spritze aus Polypropylen mit einem Spritzenkolben aus Polyethylen). Die maximal entnehmbare Menge beträgt 4,5 g. Jeder Teilstrich entspricht 0,25 g.

Die Packung enthält weiterhin zwei 100 ml Messbecher aus Klarglas mit kindergesichertem PP/PE-Verschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kinder dürfen dieses Arzneimittel nicht vorbereiten. Bewahren Sie das Arzneimittel und die Messbecher für Kinder unzugänglich auf.

Reinigung des Zubehörs nach Gebrauch
Entsorgen Sie die Materialien nicht ohne sie abzuspülen, um Missbrauch zu vermeiden!
Die Spritze und der Messbecher sollten nach jedem Gebrauch mit Wasser ausgespült werden.
Die Flasche sollte nach dem letzten Gebrauch mit Wasser ausgespült werden.
Sowohl Flasche als auch Messbecher sollten nach Gebrauch mit der Kappe verschlossen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205143.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.06.2025

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel