

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xyrem 500 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml drank bevat 500 mg natriumoxybaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

De drank is helder tot licht opalescent.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen

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

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

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

Stopzetting van de behandeling met Xyrem

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

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Leverfunctiestoornis

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

Nierfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

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

Tabel 1 Aanbevolen startdosis en titratie van natriumoxybaat voor pediatrische patiënten

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

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

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

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

Als natriumoxybaat en valproaat gelijktijdig gebruikt worden (zie rubriek 4.5), wordt een verlaging van de dosis natriumoxybaat met 20% aanbevolen, bijv. 4,8 g/dag in plaats van 6 g/dag.

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten met een ernstige depressie.

Patiënten met succinaat semialdehyde dehydrogenase (SSADH-)deficiëntie.

Patiënten die worden behandeld met opiaten of barbituraten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Xyrem heeft het potentieel om een ademhalingsdepressie te veroorzaken.

Ademhalings- en CZS-depressie

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

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

- *Benzodiazepines*
Gezien het mogelijk verhoogd risico op ademhalingsdepressie dient het gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en natriumoxybaat vermeden te worden.
- *Alcohol en CZS-depressiva*
Het gecombineerd gebruik van alcohol, of enig ander CZS-depressief geneesmiddel, met natriumoxybaat kan resulteren in een versterking van de CZS-depressieve effecten van natriumoxybaat evenals in een verhoogd risico op ademhalingsdepressie. Daarom dienen patiënten gewaarschuwd te worden voor het gebruik van alcohol in combinatie met natriumoxybaat.
- *Gammahydroxybutyraat (GHB) dehydrogenaseremmers*
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met valproaat of andere GHB-dehydrogenaseremmers, aangezien farmacokinetische en farmacodynamische interacties waargenomen werden bij gelijktijdige toediening van natriumoxybaat met valproaat (zie

rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik gerechtvaardigd is, moet een aanpassing van de dosis overwogen worden (zie rubriek 4.2). Daarenboven dienen de patiëntenrespons en verdraagbaarheid nauwkeurig gecontroleerd te worden en de dosis dient overeenkomstig aangepast te worden.

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

Misbruikpotentieel en afhankelijkheid

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

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

Patiënten met porfyrie

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

Neuropsychiatrische voorvallen

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

Het optreden van depressie wanneer patiënten worden behandeld met natriumoxybaat, vereist een zorgvuldige en onmiddellijke evaluatie. Patiënten met een voorgeschiedenis van affectieve stoornissen (waaronder depressieve aandoening, angstaanvallen en bipolaire stoornis), suïcidepoging en psychose dienen extra nauwlettend te worden gemonitord wat betreft het optreden van depressieve symptomen en/of suïcidale gedachten tijdens het gebruik van natriumoxybaat. Het gebruik van natriumoxybaat is gecontra-indiceerd bij een ernstige depressie (zie rubriek 4.3).

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

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

Pediatrische patiënten

Controle tijdens de titratiefase

De verdraagbaarheid bij de patiënt, vooral met betrekking tot mogelijke tekenen van depressie van het centraal zenuwstelsel en de ademhaling, dient zorgvuldig te worden gecontroleerd bij elke dosisverhoging tijdens de titratie. Zorgvuldige controle houdt onder meer in dat de ouders/verzorgers de ademhaling van het

kind na inname van natriumoxybaat observeren om te beoordelen of er enige afwijking van de ademhaling optreedt tijdens de eerste twee uur, bijvoorbeeld schokkerige ademhaling, slaapapneu, cyanose van lippen/gezicht. Als er een afwijking in de ademhaling wordt waargenomen, moet medische hulp worden ingeroepen. Als er een afwijking wordt waargenomen na de eerste dosis, mag de tweede dosis niet worden toegediend. Als er geen afwijking wordt geconstateerd, kan de tweede dosis worden toegediend. De tweede dosis mag niet eerder dan 2,5 uur of later dan 4 uur na de eerste dosis worden gegeven. In individuele gevallen, bijvoorbeeld als het niet zeker is of de ouders/zorgverleners in staat zijn tot zorgvuldige bewaking zoals beschreven, wordt natriumoxybaat niet aanbevolen tenzij medisch toezicht op de behandeling kan worden geregeld.

Dien bij twijfel over toediening van een dosis de dosis niet opnieuw toe om het risico van overdosering te vermijden.

Gewichtsverlies

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

Neuropsychiatrische voorvallen

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

Alcohol en CZS-depressiva

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

Gebruik van natrium

Dit geneesmiddel bevat 182,24 mg natrium per dosis van 1 g natriumoxybaat, overeenkomend met 9,11% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

De maximale dagelijkse dosis van dit product komt overeen met 82% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium.

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

Bij de behandeling van patiënten met hartfalen, hypertensie of verminderde nierfunctie dient een advies te worden overwogen om de inname van natrium te verminderen (zie rubrieken 4.2 en 4.9).

Ouderen

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

Patiënten met epilepsie

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

Terugslag met tegenovergestelde effecten en onttrekkingssyndroom

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

Voorlichtingsmateriaal

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Kalmerende hypnotica

Onderzoeken bij gezonde volwassenen naar de geneesmiddelinteracties van natriumoxybaat (eenmalige dosis van 2,25 g) en lorazepam (eenmalige dosis van 2 mg) en zolpidem tartraat (eenmalige dosis van 5 mg) toonden geen farmacokinetische interacties aan. Na gelijktijdige toediening van natriumoxybaat (2,25 g) en lorazepam (2 mg) werd toegenomen slaperigheid waargenomen. De farmacodynamische interactie met zolpidem is niet vastgesteld. Wanneer hogere doses natriumoxybaat tot en met 9 g/dag worden gecombineerd met hogere doses hypnotica (binnen het aanbevolen doseringsbereik) kunnen farmacodynamische interacties, die verband houden met verschijnselen van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel en/of ademhalingsdepressie, niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Tramadol

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

Antidepressiva

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

Modafinil

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

Omeprazole

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

Ibuprofen

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

Diclofenac

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

GHB-dehydrogenaseremmers

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

De gelijktijdige toediening van natriumoxybaat (6 g per dag) en valproaat (1250 mg per dag) resulteerde in een verhoging van de systemische blootstelling aan natriumoxybaat met ongeveer 25% en geen significante verandering in C_{max} . Er werd geen effect op de farmacokinetiek van valproaat waargenomen. De resulterende farmacodynamische effecten, inclusief verhoogde stoornis in de cognitieve functie en slaperigheid, waren groter bij gelijktijdige toediening dan die waargenomen bij de toediening van elk geneesmiddel afzonderlijk. Indien gelijktijdig gebruik gerechtvaardigd is, dienen de patiëntenrespons en de verdraagbaarheid gecontroleerd te worden en de dosis indien nodig aangepast (zie rubriek 4.2).

Topiramaat

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Natriumoxybaat wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

Gedurende tenminste 6 uur na het innemen van natriumoxybaat mogen patiënten geen activiteiten ondernemen die volledige geestelijke alertheid of motorische coördinatie vereisen, zoals het bedienen van machines of besturen van voertuigen.

Wanneer patiënten voor het eerst beginnen met het innemen van natriumoxybaat, moeten zij uiterst voorzichtig zijn met het besturen van een voertuig, het bedienen van zware machines of het uitvoeren van andere taken die gevaarlijk kunnen zijn of volledige geestelijke alertheid vereisen, totdat zij weten of dit geneesmiddel de volgende dag nog steeds enige invloed op hen heeft.

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Klinische onderzoeken

Het veiligheidsprofiel was in onderzoeken onder volwassenen en kinderen kwalitatief gelijk.

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

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

Post-marketingervaring

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse.

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

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen in afnemende ernst weergegeven.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: nasofaryngitis, sinusitis

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: anorexia, verminderde eetlust

Niet bekend: dehydratie, gestimuleerde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: depressie, kataplexie, angst, abnormale dromen, verwardheidstoestand, desoriëntatie, nachtmerries, slaapwandelen, slaapstoornis, slapeloosheid, doorslaapstoornis, nervositeit

Soms: zelfmoordpoging, psychose, paranoia, hallucinatie, abnormale gedachten, agitatie, moeilijk inslapen

Niet bekend: zelfmoordgedachten, moordgedachte, agressie, euforische gemoedstoestand, slaapgerelateerde eetstoornis, paniekaanval, manische en bipolaire stoornis, waanstoornis, bruxisme, prikkelbaarheid en verhoogd libido

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Vaak: slaapverlamming, somnolentie, tremor, evenwichtsstoornis, aandachtsstoornis, hypo-esthesie, paresthesie, sedatie, dysgeusie

Soms: myoclonie, amnesie, restless legs syndroom

Niet bekend: convulsie, bewustzijnsverlies, dyskinesie

Oogaandoeningen

Vaak: wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: vertigo

Niet bekend: tinnitus

Hartaandoeningen

Vaak: hartkloppingen

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspnoe, snurken, verstopte neus

Niet bekend: ademhalingsdepressie, slaapapneu, verstikkingsgevoel

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid (frequentie is hoger bij vrouwen dan bij mannen)

Vaak: braken, diarree, pijn in de bovenbuik

Soms: faecesincontinentie

Niet bekend: droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: hyperhidrose, huiduitslag

Niet bekend: urticaria, angio-oedeem, seborroe

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Vaak: artralgie, spierspasmen, rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: enuresis nocturna, urine-incontinentie

Niet bekend: pollakisurie, dringende urinelozing, nocturie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, vermoeidheid, dronken gevoel, perifeer oedeem

Onderzoeken

Vaak: verhoogde bloeddruk, gewichtsverlies

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Vaak: vallen

Omschrijving bijzondere bijwerkingen

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

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

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

In een onderzoek bij kinderen en adolescenten waren de vaakst gemelde tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen bedplassen (18,3%), misselijkheid (12,5%), braken (8,7%), gewichtsverlies (8,7%), verminderde eetlust (6,7%), hoofdpijn (5,8%) en duizeligheid (5,8%). Bijwerkingen van zelfmoordgedachte (1%) en van acute psychose (1%) werden ook gemeld (zie rubriek 4.4 en rubriek 5).

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

Symptomen

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

Behandeling

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Volwassenen

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

Tabel 2 Overzicht van klinische onderzoeken waarin natriumoxybaat werd gebruikt voor de behandeling van narcolepsie

Onderzoek	Primaire werkzaamheid	N=	Secundaire werkzaamheid	Duur	Actieve behandeling en dosis (g/d)
Onderzoek 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Slaaparchitectuur/ Kataplexie/Naps/FOSQ	8 weken	Natriumoxybaat 4,5 – 9

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

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

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

Tabel 3 ESS-overzicht in Onderzoek 1

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

Tabel 4 CGI-c-overzicht in Onderzoek 1

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

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

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

Tabel 5 MWT-overzicht Onderzoek 2

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

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

Tabel 6 Samenvatting resultaten Onderzoek 3

Dosering	Aantal patiënten	Kataplexie-aanvallen		
Onderzoek 3		Basislijn	Mediane verandering t.o.v. basislijn	Verandering t.o.v. basislijn vergeleken met placebo (p-waarde)
Mediaanwaarde aantal aanvallen/week				
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/dag	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/dag	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/dag	33	23,5	-16	0,0008

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

Tabel 7 Samenvatting van de resultaten van Onderzoek 4

Behandelingsgroep	Aantal patiënten	Kataplexie-aanvallen		
Onderzoek 4		Basislijn	Mediane verandering t.o.v. basislijn	Verandering t.o.v. basislijn vergeleken met placebo (p-waarde)
Mediaanwaarde aantal aanvallen/twee weken				
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natriumoxybaat	26	1,9	0	p < 0,001

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

Pediatri sche patiënten

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

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

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

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

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

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

Wanneer subgroepanalyses per leeftijdsgroep (7-11 jaar en 12-17 jaar) werden uitgevoerd voor het primaire eindpunt, werden vergelijkbare resultaten waargenomen. Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode bedroeg onder proefpersonen in de leeftijd van 7 tot 11 jaar de mediane (Q1, Q3) verandering ten opzichte van de baseline in het wekelijkse aantal kataplexieaanvallen 18,32 (7,58, 35,75) voor proefpersonen gerandomiseerd naar placebo en 0,13 (-1,15, 2,05) voor proefpersonen gerandomiseerd naar natriumoxybaat ($p < 0,0001$). Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode bedroeg onder proefpersonen in de leeftijd van 12 tot 17 jaar de mediane (Q1, Q3) verandering ten opzichte van de baseline in het wekelijkse aantal kataplexieaanvallen 9,39 (1,08, 16,12) voor proefpersonen gerandomiseerd naar placebo en 0,58 (-0,88, 2,58) voor proefpersonen gerandomiseerd naar natriumoxybaat ($p = 0,0044$).

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

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

Behandelingsgroep	Aantal patiënten	Verandering van ESS (CHAD)-score (mediaan)		
		Baseline (Bezoek 3 - Einde van stabiele-dosisperiode)	Einde van dubbelblinde behandelingsperiode (bezoek 4)	Verandering ten opzichte van baseline
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Natriumoxybaat	31	8,0	9,0	0,0
p-waarde				0,0004

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

De belangrijkste farmacokinetische eigenschappen van natriumoxybaat bij pediatrische proefpersonen zijn dezelfde als die in farmacokinetische onderzoeken naar natriumoxybaat bij volwassenen.

Pediatrische en volwassen proefpersonen die dezelfde mg/kg-dosis ontvangen, hebben soortgelijke plasmaconcentratietijdprofielen. (zie rubriek 4.2)

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

Natriumoxybaat ondergaat een significant presystemisch (hepatisch first-pass) metabolisme. Na een eenmalige orale dosis van 25 mg/kg, waren bij patiënten met cirrose de AUC-waarden verdubbeld, met een schijnbare orale klaring die was gedaald van 9,1 bij gezonde volwassenen naar respectievelijk 4,5 en 4,1 ml/min/kg bij patiënten in Categorie A (zonder ascites) en Categorie C (met ascites). De eliminatiehalfwaardetijd was significant langer bij patiënten in Categorie C en Categorie A dan bij proefpersonen in de controlegroep (gemiddelde $t_{1/2}$ van 59 en 32 versus 22 minuten). De begindosis dient te worden gehalveerd bij alle patiënten met een leverfunctiestoornis en de respons op dosisverhogingen dient nauwlettend te worden geobserveerd (zie rubriek 4.2).

Ras

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gezuiverd water
Appelzuur voor bijstellen pH
Natriumhydroxide voor bijstellen pH

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Na eerste opening: 90 dagen.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarvoorschriften.

Voor de bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Voor de bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik

180 ml oplossing in een amberkleurige ovale PET-fles van 240 ml die wordt geleverd met een afsluitende plastic folie en met een kindveilige sluiting van HDPE/polypropyleen met een binnenvoering van cellulosekarton.

Iedere doos bevat één fles, een indruk-fles-adapter, een doseerhulpmiddel (polypropyleen spuit) met maatverdeling, twee polypropyleen maatbekertjes en twee HDPE kindveilige schroefdoppen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

UCB Pharma S.A.
Researchdreef 60
B-1070 Brussel
België

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

EU/1/05/312/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 oktober 2005

Datum van laatste verlenging: 8 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

UCB Pharma S.A.,
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine l'Alleud,
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP-risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient een educatief pakket te ontwikkelen voor Xyrem om te garanderen dat artsen die van plan zijn Xyrem voor te schrijven, op de hoogte zijn van de posologie en de belangrijke risico's van Xyrem. Dit uitgebreide pakket bestaat uit de volgende vijf onderdelen:

- Een Afvinklijst voor Beroepsbeoefenaren (formulieren voor aanvang van de behandeling en follow-upbezoeken): als geheugensteuntje voor artsen om het volgende te controleren:
 - a. contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik in de SPC op te zoeken. In dit formulier wordt extra benadrukt dat Xyrem CZS- en ademhalingsdepressie kan veroorzaken, dat alcohol de CZS-depressie kan versterken en dat Xyrem een misbruikpotentieel heeft.
 - b. Voor pediatrische patiënten: lengte, gewicht, leer-, sociaal en psychiatrisch gedrag

- Veelgestelde vragen voor patiënten (wordt aan de patiënt gegeven): om patiënten antwoorden te bieden op enkele vragen die zij eventueel hebben over het gebruik van Xyrem.
- Instructies voor de patiënt voor toediening van natriumoxybaat (wordt aan de patiënt gegeven): om patiënten informatie te geven over het gebruik van Xyrem.
- Xyrem-gids voor pediatrische patiënten en hun verzorgers om informatie te bieden over het veilige gebruik en de veilige hantering van natriumoxybaat.
- Een Patiëntenwaarschuwingskaart (wordt aan de patiënt gegeven): om patiënten, verzorgers en artsen te herinneren aan de belangrijke veiligheidsinformatie in verband met het gebruik van Xyrem.

De vergunninghouder heeft een gecontroleerd distributieplan opgesteld dat de bestaande controles voor Xyrem bevordert, wat toelaat de beoogde populatie van narcolepsiepatiënten te bereiken en tegelijkertijd het risico op misbruik van Xyrem te beperken.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos en fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xyrem 500 mg/ml drank
Natriumoxybaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Iedere ml drank bevat 500 mg natriumoxybaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumrijk – zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Eén 180 ml fles drank

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Dit geneesmiddel dient binnen 90 dagen na eerste opening te worden gebruikt.
Na verdunning in de maatbekertjes dient het preparaat binnen 24 uur te worden gebruikt.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma S.A.
Researchdreef 60
B-1070 Brussels
Belgium

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

EU/1/05/312/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Xyrem 500 mg/ml (alleen van toepassing op de doos)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xyrem 500 mg/ml drank Natriumoxybaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Xyrem en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xyrem en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xyrem bevat de werkzame stof natriumoxybaat. Xyrem werkt door de nachtslaap te versterken, hoewel het exacte werkingsmechanisme onbekend is.

Xyrem wordt gebruikt voor de behandeling van narcolepsie met kataplexie bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 7 jaar.

Narcolepsie is een slaapstoornis die slaapaanvallen gewoon overdag alsmede kataplexie, slaapverlamming, hallucinaties en slecht slapen kan omvatten. Kataplexie is het intreden van plotselinge spierzwakte of verlamming zonder het bewustzijn te verliezen, als reactie op een plotselinge emotionele reactie zoals boosheid, angst, vreugde, lachen of verrassing.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor natriumoxybaat of één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- U lijdt aan succinaat semialdehyde dehydrogenase (SSADH-) deficiëntie (een zeer zeldzame stofwisselingsziekte);
- U lijdt aan een ernstige depressie;
- U wordt behandeld met opiaten of barbituraten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u ademhalings- of longproblemen heeft (vooral wanneer u zwaarlijvig bent), omdat Xyrem ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken;
- als u een depressieve aandoening, zelfmoordgedachten, angstaanvallen, psychose (een psychische aandoening met mogelijk dingen horen of zien die er niet zijn, verwarde spraak of ongeorganiseerd en geagiteerd gedrag) of bipolaire stoornis heeft of eerder heeft gehad;
- als u hartfalen, hypertensie (hoge bloeddruk), lever- of nierproblemen heeft, omdat uw dosis eventueel dient te worden aangepast;
- als u eerder al geneesmiddelen heeft misbruikt;

- als u lijdt aan epilepsie, omdat het gebruik van Xyrem bij deze aandoening niet wordt aanbevolen;
- als u lijdt aan porfyrie (een zeldzame stofwisselingsziekte).

Als een van de bovengenoemde situaties op u van toepassing is, licht dan uw arts in voordat u Xyrem inneemt.

Als u tijdens het gebruik van Xyrem last krijgt van bedplassen en incontinentie (zowel urine als ontlasting), verwarring, hallucinaties, aanvallen van slaapwandelen of abnormale gedachten, licht dan onmiddellijk uw arts in. Deze effecten komen soms voor, maar zijn - als ze al voorkomen - gewoonlijk mild tot matig van aard.

Als u ouder bent, zal uw arts uw toestand nauwgezet controleren om te kijken of Xyrem de gewenste effecten heeft.

Xyrem heeft een zeer bekend misbruikpotentieel. Er hebben zich gevallen van verslaving voorgedaan na illegaal gebruik van natriumoxybaat.

Voordat u start met het gebruik van Xyrem en tijdens het gebruik van dit middel zal uw arts u vragen of u ooit eerder enig geneesmiddel hebt misbruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Xyrem kan worden gebruikt door jongeren tot 18 jaar en kinderen vanaf 7 jaar als zij zwaarder dan 15 kg zijn.

Xyrem mag niet worden gebruikt door kinderen jonger dan 7 jaar of minder dan 15 kg zwaar.

Als je een kind of jongere bent, controleert je arts regelmatig hoeveel je weegt.

Terwijl de arts de dosis aan het aanpassen is, wat een aantal weken kan duren, moeten ouders/verzorgers de ademhaling van het kind tijdens de eerste 2 uur na inname van natriumoxybaat nauwlettend in de gaten houden om te beoordelen of er sprake is van een afwijking in de ademhaling, bijvoorbeeld stoppen van de ademhaling gedurende korte perioden tijdens de slaap, luidruchtige ademhaling en blauwige kleur van de lippen en het gezicht. Als een afwijking in de ademhaling wordt waargenomen, moet medische hulp worden ingeroepen en moet de arts zo snel mogelijk op de hoogte worden gebracht. Als er een afwijking wordt waargenomen na de eerste dosis, mag de tweede dosis niet worden toegediend. Als er geen afwijking wordt waargenomen, kan de tweede dosis worden toegediend. De tweede dosis mag niet eerder dan 2,5 uur of later dan 4 uur na de eerste dosis worden gegeven.

Als u zich overstuur voelt of hebt gevoeld, met name als u erg droevig bent of geen belangstelling meer voelt voor het leven, is het belangrijk dat u dit vertelt aan uw arts of verzorger.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Xyrem nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Xyrem dient vooral niet samen te worden gebruikt met slaapmiddelen en geneesmiddelen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel verminderen (tot het centrale zenuwstelsel behoren de hersenen en het ruggenmerg).

Breng ook uw arts of apotheker op de hoogte wanneer u een van de volgende soorten geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel versterken;
- antidepressiva;
- geneesmiddelen die door het lichaam op een vergelijkbare manier worden verwerkt (bijvoorbeeld valproaat, fenytoïne of ethosuximide, gebruikt voor de behandeling van epilepsie);
- topiramaat (voor de behandeling van epilepsie).

Als u valproaat inneemt, moet uw dagelijkse dosis Xyrem aangepast worden (zie rubriek 3), aangezien dit tot interacties met valproaat kan leiden.

Waarop moet u letten met alcohol?

U mag geen alcohol drinken als u Xyrem neemt, aangezien de effecten ervan kunnen worden versterkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er zijn zeer weinig vrouwen die Xyrem op enig moment hebben gebruikt tijdens de zwangerschap en enkelen van hen hadden een spontane abortus. Het risico van het gebruik van Xyrem tijdens de zwangerschap is onbekend. Daarom wordt het gebruik van Xyrem bij zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger proberen te worden afgeraden.

Patiënten die Xyrem innemen, mogen geen borstvoeding geven, aangezien het bekend is dat Xyrem wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er werden veranderingen in slaappatronen waargenomen bij kinderen die borstvoeding kregen van moeders die dit middel gebruikten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Xyrem zal een effect op u hebben wanneer u rijdt, gereedschap gebruikt of machines bedient. Rijd niet, gebruik geen gereedschap of bedien geen zware machines of verricht geen activiteit die gevaarlijk is of die geestelijke alertheid vereist, gedurende ten minste 6 uur na het innemen van Xyrem. Wanneer u Xyrem voor het eerst gaat innemen, dient u, totdat u weet of het u de volgende dag slaperig maakt, uitermate voorzichtig te zijn met autorijden, het bedienen van zware machines of iets anders te doen dat gevaarlijk kan zijn of waarbij volledige geestelijke alertheid vereist is.

Bij kinderen moeten artsen, ouders of verzorgers zich ervan bewust zijn dat de wachttijd voor het uitvoeren van activiteiten waarvoor mentale alertheid of motorische coördinatie vereist zijn of activiteiten die lichamelijk risico met zich kunnen meebrengen mogelijk langer dan 6 uur moet zijn, afhankelijk van de individuele gevoeligheid.

Xyrem bevat natrium

Dit middel bevat 182,24 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per gram. Dit komt overeen met 9,11% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Neem contact op met uw arts of apotheker als u dagelijks 2 g natriumoxybaat (Xyrem) of meer nodig heeft voor een langere periode, vooral als u is aangeraden een zoutarm (natriumarm) dieet te volgen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of uw apotheker.

Het is belangrijk dat u alleen de spuit in de doos gebruikt bij het klaarmaken van doses Xyrem. De Xyrem-spuit heeft twee verschillende maatverdelingen, waarvan de ene voor u nuttiger kan zijn dan de andere, afhankelijk van de dosis die uw arts heeft voorgeschreven. Kijk naar beide schaalverdelingen en bepaal welke de precieze maatstreep voor uw dosis bevat.

Volwassenen – bij het innemen van enkel Xyrem

- De aanbevolen begindosis voor volwassenen is 4,5 g elke dag, toegediend als twee afzonderlijke doses van 2,25 g.
- Uw arts kan uw dosis geleidelijk verhogen naar maximaal 9 g elke dag in twee afzonderlijke doses van elk 4,5 g.
- Neem Xyrem iedere nacht twee keer oraal in:

- Neem de eerste dosis in wanneer u gaat slapen, en de tweede dosis 2,5 tot 4 uur later. Het is waarschijnlijk nodig om een wekker te zetten, om ervoor te zorgen dat u wakker wordt voor het innemen van de tweede dosis.
- Voedsel vermindert de hoeveelheid Xyrem die door uw lichaam wordt opgenomen. Het is daarom het beste om Xyrem op vaste tijdstippen in te nemen, 2 tot 3 uur na een maaltijd.
- Bereid beide doses voordat u naar bed gaat.
- Bereide doses moeten binnen 24 uur ingenomen worden.

Jongeren en kinderen van 7 jaar en ouder met een gewicht van 15 kg of meer – bij het innemen van enkel Xyrem

Voor patiënten in de leeftijd van 7 jaar en ouder met een gewicht van 15 kg of meer berekent de arts de juiste dosis op basis van het lichaamsgewicht.

Je arts berekent de juiste dosis voor jou. Overschrijd niet de dosis die aan jou is voorgeschreven.

Volwassenen - Xyrem met valproaat

Als u gelijktijdig met Xyrem ook valproaat inneemt, zal uw dosis Xyrem aangepast worden door uw arts.

- De aanbevolen begindosis Xyrem voor volwassenen, in geval van gelijktijdig gebruik met valproaat, is 3,6 g elke dag, toegediend als twee afzonderlijke doses van 1,8 g.
- Neem de eerste dosis in wanneer u gaat slapen en de tweede dosis 2,5 tot 4 uur later.

Jongeren en kinderen van 7 jaar en ouder met een gewicht van 15 kg of meer - Xyrem innemen met valproaat

Als je valproaat inneemt samen met Xyrem, wordt de dosis van Xyrem aangepast door je arts.

Nier- of leverproblemen

- Als u nierproblemen heeft, dient u een dieetadvies te overwegen om uw zoutgebruik te beperken.
- Als u leverproblemen heeft, moet de begindosis gehalveerd worden. Uw dokter kan uw dosis geleidelijk verhogen.

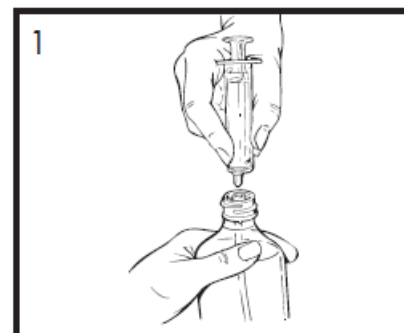
Instructies voor het verdunnen van Xyrem

De volgende instructies leggen uit hoe Xyrem moet worden bereid. Lees de instructies a.u.b. aandachtig door en volg deze stap voor stap. Sta niet toe dat kinderen Xyrem bereiden.

Om u te helpen bevat de doos Xyrem 1 fles geneesmiddel, een doseerspuit (met twee verschillende meetschalen) en twee maatbekertjes met kindveilige doppen.

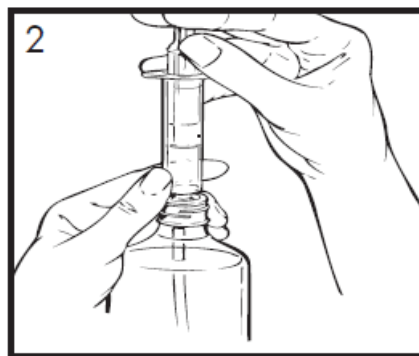
Stap 1

- Verwijder de flesdop door erop te drukken en de dop tegelijkertijd tegen de klok in (naar links) te draaien.
- Plaats na het verwijderen van de dop de fles rechtop op een tafelblad.
- Aan de bovenkant van de fles bevindt zich een afsluitende plastic folie die moet worden verwijderd wanneer de fles voor de eerste keer wordt gebruikt.
- Plaats terwijl u de fles rechtop houdt de indruk-fles-adapter in de hals van de fles. Dit hoeft alleen gedaan te worden de eerste keer dat de fles wordt geopend. De adapter kan daarna in de fles blijven zitten voor alle volgende keren dat u deze gebruikt.



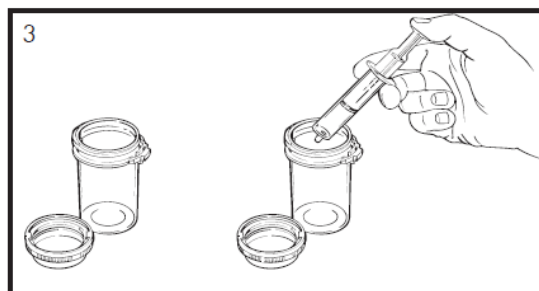
Stap 2

- Steek daarna de punt van de doseerspuit in de opening in het midden van de fles en druk deze stevig omlaag.
- Trek terwijl u de fles en spuit met een hand vasthoudt, de voorgeschreven dosis op met de andere hand door aan de zuiger te trekken. **OPMERKING:** Er stroomt alleen geneesmiddel in de spuit als u de fles rechtop houdt.



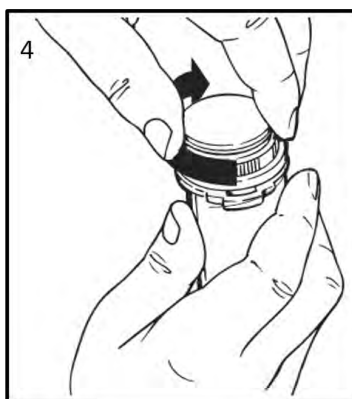
Stap 3

- Verwijder de spuit uit de opening in het midden van de fles.
- Druk het geneesmiddel uit de spuit in een van de meegeleverde maatbekertjes door op de zuiger te drukken. Herhaal deze stap voor het tweede maatbekertje.
- Voeg daarna ongeveer 60 ml water aan ieder maatbekertje toe (60 ml is ongeveer 4 eetlepels).



Stap 4

- Breng de meegeleverde doppen op de maatbekertjes aan en draai iedere dop met de klok mee (naar rechts) tot deze vastklikt in de kindveilige stand. (Let op: omdat de dop van het maatbekertje omkeerbaar is, is de dop pas kindveilig gesloten nadat u de klik hebt gehoord).
- Spoel de spuit uit met water.



- Net voordat u gaat slapen:

- Volwassen patiënten plaatsen de tweede dosis naast het bed.
- De ouder of verzorger van een jongere of een kind van 7 jaar of ouder mag de tweede dosis niet naast het bed van het kind of binnen bereik van het kind plaatsen.
- Het is waarschijnlijk nodig een wekker te zetten om wakker te worden voor het innemen van uw tweede dosis, niet eerder dan 2,5 uur en niet later dan 4 uur na het innemen van uw eerste dosis.

Daarna:

- Verwijder de dop van het eerste maatbekertje door de kindveilige vergrendelingslip omlaag te drukken en de dop tegen de klok in (naar links) te draaien.
- Drink de eerste dosis helemaal op terwijl u op het bed zit, plaats de dop terug op het maatbekertje en ga daarna meteen liggen. Aan kinderen die langer dan 8 uur, maar minder dan 12 uur slapen, kan men de eerste dosis geven nadat het kind 1 à 2 uur heeft geslapen.
- Als u 2,5 tot 4 uur later wakker wordt of het kind wekt, verwijdert u de dop van het tweede maatbekertje. Terwijl u in bed zit, drinkt u de tweede dosis helemaal op net voordat u gaat liggen om verder te slapen. Plaats de dop terug op het tweede maatbekertje.

Als u de indruk heeft dat de werking van Xyrem te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Bij een overdosis Xyrem kunnen symptomen voorkomen zoals agitatie, verwarring, gestoorde beweging, gestoorde ademhaling, wazig zien, overvloedig transpireren, hoofdpijn, braken, verlaagd bewustzijn

resultierend in coma en toevallen/stuipen (convulsies), overmatige dorst, spierkrampen en zwakte. Als u meer Xyrem heeft ingenomen dan u werd voorgeschreven, of als u het per ongeluk inneemt, ga dan onmiddellijk naar de dichtstbijzijnde EHBO-post. U moet de fles geneesmiddel met het etiket erop meenemen, zelfs als deze leeg is.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u de eerste dosis vergeet in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt en ga dan door zoals hiervoor beschreven. Als u de tweede dosis mist, sla die dosis dan over en neem geen Xyrem meer in tot de volgende nacht. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u niet zeker weet of u Xyrem hebt ingenomen

Dien bij twijfel over toediening van een dosis de dosis niet opnieuw toe, om het risico van overdosering te vermijden.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U moet Xyrem blijven innemen zolang dit door uw arts wordt voorgeschreven. U kunt opmerken dat uw aanvallen van kataplexie terugkomen als u stopt met het geneesmiddel en u kunt last krijgen van slaperigheid, hoofdpijn, angstgevoelens, duizeligheid, slaapproblemen, slaperigheid, hallucinatie en abnormale gedachten.

Indien u gedurende meer dan 14 opeenvolgende dagen stopt met het gebruik van Xyrem, dient u uw arts te raadplegen omdat u het gebruik van Xyrem dan moet hervatten in een lagere dosis.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Deze zijn gewoonlijk mild tot matig van aard.

Volwassenen - meest voorkomende bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken (komen voor bij 10 tot 20 van de 100 gebruikers):

- duizeligheid
- misselijkheid
- hoofdpijn

Als u een van deze bijwerkingen krijgt, **moet u dat onmiddellijk aan uw arts laten weten.**

Kinderen en jongeren - meest voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen in een klinisch onderzoek:

- bedplassen (18,3%)
- misselijkheid (12,5%)
- braken (8,7%)
- gewichtsverlies (8,7%)
- verminderde eetlust (6,7%)
- hoofdpijn (5,8%)
- duizeligheid (5,8%)
- zelfmoordgedachten (1%)
- gevoel van geestelijk onwelzijn (verlies van contact met de realiteit) (1%)

Als u een van deze bijwerkingen krijgt, **moet u dat onmiddellijk aan uw arts laten weten.**

Volwassenen en kinderen ondervinden dezelfde bijwerkingen. Als u een van de hieronder vermelde bijwerkingen krijgt, moet u dat onmiddellijk aan uw arts laten weten:

Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers voorkomen):

- misselijkheid
- duizeligheid
- hoofdpijn

Vaak (kunnen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers voorkomen):

- slaapproblemen waaronder slapeloosheid, abnormale dromen, slaapverlamming, slaperigheid, nachtmerries, slapwandelen, bedplassen, overmatige slaperigheid overdag, moeite om in slaap te vallen in het midden van de nacht
- een dronken gevoel, beven, verwardheid/desoriëntatie, wazig zien, evenwichtsstoornis, vallen, "draaierig" gevoel (vertigo)
- je hartslag voelen, verhoogde bloeddruk, kortademigheid
- overgeven, maagpijn, diarree
- geen of verminderde eetlust, gewichtsverlies
- zwakte, vermoeidheid, sufheid
- zweten
- depressie
- spierkrampen, zwelling
- gewrichtspijn, rugpijn
- verstoring van het aandachtsvermogen, verstoorde gevoeligheid met name voor aanraking, abnormaal gevoel bij aanraking, abnormale smaak
- angst, nervositeit
- moeite met ophouden van uw plas (urine-incontinentie)
- snurken, neusverstopping
- huiduitslag
- ontsteking van de bijholten,
- ontsteking van neus en keel

Soms (kunnen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers voorkomen):

- psychose (een geestelijke aandoening waarbij sprake kan zijn van dingen horen of zien die er niet zijn, onsamenhangende spraak of wanordelijk en geagiteerd gedrag)
- achterdocht, abnormale gedachten, dingen horen of zien die er niet zijn, opgewondenheid en onrust, zelfmoordpoging
- moeite om in slaap te vallen, rusteloze benen
- vergeetachtigheid
- myoclonus (onwillekeurige spiersamentrekkingen)
- onwillekeurig ontlastingsverlies (niet kunnen ophouden van poep)
- overgevoeligheid

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- verkrampen van de spieren en schokken door het hele lichaam (convulsie)
- minder diepe of langzamere ademhaling, korte onderbrekingen van de ademhaling tijdens de slaap
- netelroos
- zelfmoordgedachten, waanvoorstellingen, denken aan het plegen van gewelddaden (waaronder het verwonden van andere mensen)
- prikkelbaarheid, agressie
- vrolijker stemming dan normaal is (euforische stemming)
- paniekaanval
- manie/bipolaire stoornis
- droge mond, uitdroging
- opzwellend gezicht (angio-oedeem)
- bruxisme (tandenknarsen en dichtklemmen van de kaken)
- pollakisurie/urgente mictie (toename van behoefte om te plassen)
- tinnitus (oorsuizingen, bijvoorbeeld een piepend of zoemend geluid in de oren)
- aan slaap gerelateerde eetstoornis

- toegenomen eetlust
- bewusteloosheid
- dyskinesie (bijv. abnormale, ongecontroleerde bewegingen van armen en benen)
- roos
- meer zin in seks
- nocturie (overmatig plassen 's nachts)
- verstikkingsgevoel

Als u een van de hierboven vermelde bijwerkingen krijgt, **moet u dat onmiddellijk aan uw arts laten weten.**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na de afkorting EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Wanneer u eenmaal een fles Xyrem hebt geopend, moet overgebleven inhoud die niet binnen 90 dagen na opening is gebruikt, afgevoerd worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is natriumoxybaat. Iedere ml bevat 500 mg natriumoxybaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn gezuiverd water, appelzuur en natriumhydroxide.

Hoe ziet Xyrem eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xyrem wordt geleverd in een amberkleurige kunststoffles van 240 ml met 180 ml drank, die is afgesloten met een kindveilige dop. Bij de levering bevindt er zich aan de bovenkant van de fles onder de dop een afsluitende plastic folie. Iedere verpakking bevat één fles, een indruk-fles-adapter, een doseerspuit in kunststof en twee maatbekertjes met kindveilige doppen.

Xyrem is een heldere tot licht opalescente (bijna doorschijnende) oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

UCB Pharma S.A., Researchdreef 60, B-1070 Brussel, België

Fabrikant

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine l'Alleud, België

U zou van uw arts een Xyrem Informatiepakket moeten hebben ontvangen, dat een boekje bevat met informatie over hoe u het geneesmiddel moet innemen, een Brochure voor de Patiënt met Veelgestelde Vragen en een Patiëntenwaarschuwingskaart.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: +420 221 773 411

Danmark

UCB Magyarország Kft.
Tel.: +36-(1) 391 0060

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: +49 / (0)2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358-9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: +34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: +33 / (0)1 47 29 44 66

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0)1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: +353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4221(Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: +36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: +356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: +31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tel: +45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: +43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: +351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: +40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: +386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: +421 (0)2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Tel: +39 / 02 300 791

Puh/ Tel: +358 9 2514 4221

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: +46 / (0)40 29 49 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4221 (Somija)

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

<-----