

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xyrem 500 mg/ml solución oral.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de solución contiene 500 mg de oxibato de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución oral.

La solución oral es clara a ligeramente opalescente.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la narcolepsia con cataplejía en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 7 años de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse y mantenerse bajo la dirección de un médico con experiencia en el tratamiento de narcolepsia. Los médicos deben observar estrictamente las contraindicaciones, advertencias y precauciones.

#### Posología

##### Adulto

La dosis inicial recomendada es de 4,5 g/día de oxibato de sodio repartida en dos dosis iguales de 2,25 g/dosis. La dosis debe ajustarse de acuerdo a la eficacia y tolerabilidad obtenida con el fármaco (ver sección 4.4) hasta un máximo de 9 g/día repartida en dos dosis iguales de 4,5 g/dosis aumentando o disminuyendo la dosis en 1,5 g/día (por ejemplo 0,75 g/dosis). Se recomienda un mínimo de una a dos semanas entre incrementos de dosis. No debe excederse la dosis de 9 g/día debido a la posible aparición de síntomas graves a dosis de 18 g/día o superiores (ver sección 4.4).

No se deben administrar inicialmente dosis individuales de 4,5 g a menos que el paciente se haya ajustado previamente a este nivel.

Cuando oxibato de sodio se administra de forma concomitante con valproato (ver sección 4.5), se recomienda disminuir la dosis de oxibato de sodio un 20%. La dosis de inicio recomendada de oxibato de sodio en este caso es de 3,6 g/día, administrada por vía oral y dividida a su vez en dos dosis iguales de aproximadamente 1,8 g. Si la administración concomitante está justificada, se debe vigilar la respuesta y tolerabilidad del paciente y se debe adaptar la dosis de acuerdo a ello (ver sección 4.4).

#### Interrupción del tratamiento con Xyrem

Los efectos tras la interrupción del tratamiento con oxibato de sodio no han sido específicamente evaluados en los ensayos clínicos controlados realizados con el producto (ver sección 4.4).

Si el paciente interrumpe la toma del medicamento durante más de 14 días, el ajuste deberá comenzarse desde la dosis más baja.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada es preciso vigilar estrechamente posibles alteraciones en las funciones motora y/o cognitiva que pudieran aparecer al recibir oxibato de sodio (ver sección 4.4).

#### Insuficiencia hepática

La dosis inicial debe reducirse a la mitad en todos los pacientes que presentan insuficiencia hepática, monitorizando estrechamente la respuesta a incrementos de dosis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### Insuficiencia renal

En todos los pacientes que presentan insuficiencia renal se deben tomar medidas para reducir la ingesta de sodio (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

Adolescentes y niños a partir de 7 años de edad con un peso corporal mínimo de 15 kg:

Xyrem se administra por vía oral en dos dosis cada noche. Las recomendaciones de dosificación se proporcionan en la tabla 1.

**Tabla 1 Dosis de inicio y ajuste de dosis recomendados de oxibato de sodio para pacientes pediátricos**

Peso del paciente	Dosis diaria total inicial (se toma en 2 dosis divididas)*	Pauta de ajuste de dosis (hasta el efecto clínico)	Dosis diaria total máxima recomendada
15 kg - <20 kg	≤1 g/día	≤0,5 g/día/semana	0,2 g/kg/día
20 kg - <30 kg	≤2 g/día	≤1 g/día/semana	
30 kg - <45 kg	≤3 g/día	≤1 g/día/semana	
≥45 kg	≤4,5 g/día	≤1,5 g/día/semana	9 g/día

\*A la hora de acostarse y entre 2,5 y 4 horas más tarde. Para niños que duermen más de 8 horas por noche, el oxibato de sodio puede administrarse después de la hora de acostarse, mientras el niño está en la cama, en dos dosis divididas en partes iguales con entre 2,5 y 4 horas de intervalo entre sí.

La dosis se debe ajustar gradualmente hasta que tenga efecto en función de la eficacia y la tolerabilidad (ver sección 4.4). Se recomienda un periodo mínimo de una a dos semanas entre los incrementos de dosis. Las recomendaciones de dosis de oxibato de sodio (dosis inicial, pauta de ajuste de dosis y dosis máxima) para pacientes pediátricos se basan en el peso corporal. Por lo tanto, se debe comprobar el peso corporal de los pacientes a intervalos regulares, especialmente durante el ajuste de la dosis, para garantizar que se administre la dosis adecuada de oxibato de sodio.

La dosis diaria total máxima recomendada es de 0,2 g/kg/día en pacientes pediátricos con menos de 45 kg de peso. Para pacientes pediátricos que pesen 45 kg o más, la dosis diaria total máxima es de 9 g/día.

Si se utilizan de forma concomitante oxibato de sodio y valproato (ver sección 4.5), se recomienda disminuir la dosis de oxibato de sodio en un 20 %; p. ej., 4,8 g/día en lugar de 6 g/día.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de oxibato de sodio en niños menores de 7 años de edad y, por lo tanto, no se recomienda su uso en niños menores de 7 años. Los niños con un peso inferior a 15 kg no deben recibir oxibato de sodio.

### Forma de administración

Xyrem debe tomarse por vía oral antes de acostarse y de nuevo entre 2,5 y 4 horas después. Se recomienda que ambas dosis de Xyrem se preparen al mismo tiempo antes de acostarse.

Xyrem viene provisto de una jeringa graduada y dos vasos dosificadores de 90 ml con tapón de seguridad resistente a niños. Cada dosis medida de Xyrem debe dispensarse en el vaso dosificador y diluirse en 60 ml de agua antes de la toma.

Dado que los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad del oxibato de sodio, tanto los pacientes adultos como los pediátricos deben tratar de comer varias horas (2-3) antes de acostarse, momento en el que deben tomar la primera dosis de Xyrem. Los pacientes adultos y pediátricos deben tratar de mantener siempre constante el momento de administrar las dosis en relación con las comidas. Las dosis se deben tomar dentro de las 24 horas posteriores a su preparación, o sino desecharlas.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

En pacientes con depresión grave.

En pacientes que presentan deficiencia de semialdehído succínico deshidrogenasa.

En pacientes que están siendo tratados con fármacos opioides o barbitúricos.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

<b>Xyrem tiene potencial para inducir depresión respiratoria.</b>
---

#### Depresión respiratoria y del sistema nervioso central (SNC)

Además, el oxibato de sodio tiene potencial para inducir depresión respiratoria. Antes del tratamiento es preciso evaluar a los pacientes para detectar la apnea del sueño y proceder con cautela al considerar el tratamiento. La apnea y la depresión respiratoria se han observado en pacientes sanos en ayunas tras una dosis única de 4,5 g (dos veces la dosis inicial recomendada). Durante la poscomercialización, se ha observado que el uso del oxibato de sodio podría predisponer a los pacientes a una sensación de ahogo mientras duermen. Se deben valorar en los pacientes posibles signos de depresión respiratoria o del SNC. Deben tomarse precauciones especiales en pacientes con trastornos respiratorios subyacentes. Durante el tratamiento se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria. Debido al mayor riesgo de apnea del sueño, los pacientes con un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> deben ser vigilados cuando tomen oxibato de sodio.

Aproximadamente el 80 % de los pacientes a los que se administró oxibato de sodio durante los ensayos clínicos recibieron tratamiento concomitante con estimulantes del SNC. No se sabe si hubo un efecto de estos fármacos sobre la respiración nocturna. Antes de incrementar la dosis de oxibato de sodio (ver sección 4.2), los especialistas deben tener en cuenta que más del 50 % de los pacientes que presentan narcolepsia presentan episodios de apnea del sueño.

- *Benzodiazepinas*

Se deberá evitar el uso concomitante de benzodiazepinas y oxibato de sodio, dada la posibilidad de incremento del riesgo de depresión respiratoria.

- *Alcohol y otros depresores del SNC*

El uso combinado de alcohol o cualquier medicamento depresor del SNC con oxibato de sodio puede potenciar los efectos depresores del SNC de oxibato de sodio, así como aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Por lo tanto, los pacientes deberán ser advertidos de los efectos producidos por el uso combinado de alcohol con oxibato de sodio.

- *Inhibidores de la gamma-hidroxibutirato (GHB) deshidrogenasa*

Debido a que se han observado interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas cuando se han administrado de forma conjunta oxibato de sodio y valproato, se requiere precaución en

pacientes tratados de forma concomitante con valproato y otros inhibidores de la GHB deshidrogenasa (ver sección 4.5). Si la administración concomitante está justificada, se debe considerar un ajuste de dosis (ver sección 4.2). Además, se debe vigilar cuidadosamente la respuesta y tolerabilidad del paciente y se debe adaptar la dosis de acuerdo a ello.

- *Topiramato*

Tras la administración conjunta de oxibato de sodio y topiramato se notificaron observaciones clínicas de coma y aumento de la concentración plasmática de GHB. Por tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de no utilizar de forma conjunta topiramato y oxibato de sodio (sección 4.5).

#### Potencial de abuso y dependencia

El oxibato de sodio, sal sódica de GHB, es un principio activo depresor del SNC con un conocido potencial de abuso. Antes del inicio del tratamiento, el especialista deberá analizar en la historia clínica del paciente los posibles antecedentes o la predisposición al consumo de drogas para realizar un estrecho seguimiento de los casos positivos. Debe vigilarse rutinariamente a los pacientes y, en caso de sospecha de abuso, el tratamiento con oxibato sódico debe interrumpirse. Se han notificado casos de dependencia tras un uso ilícito de GHB con una frecuencia de dosis repetida (de 18 a 250 g/día) superior al rango de dosis terapéutico. Aunque no existe una evidencia clara de aparición de dependencia en pacientes que reciben oxibato de sodio a dosis terapéuticas no se puede excluir esta posibilidad.

#### Pacientes con porfiria

El oxibato de sodio se considera inseguro en pacientes que presentan porfiria, ya que ha demostrado actividad porfirogénica en animales o modelos *in vitro*.

#### Efectos neuropsiquiátricos

Los pacientes pueden percibir cierto grado de confusión mientras permanecen en tratamiento con oxibato de sodio. Si esto ocurre, deberán ser observados, y se considerará una intervención individual apropiada. Otros efectos neuropsiquiátricos incluyen ansiedad, psicosis, paranoia, alucinaciones y agitación. La aparición de trastornos de pensamiento incluidos pensamientos de cometer actos violentos (entre ellos, hacer daño a otros) y/o anomalías en la conducta en pacientes tratados con oxibato de sodio requieren una observación inmediata y minuciosa.

La aparición de depresión en pacientes tratados con oxibato de sodio requiere una cuidadosa e inmediata observación. Los pacientes con historial previo de trastornos afectivos (incluidos enfermedad depresiva, ansiedad o trastorno bipolar), intento de suicidio y psicosis deberán ser supervisados vigilando especialmente la aparición de síntomas de depresión y/o ideación suicida mientras reciben oxibato de sodio. El uso de oxibato de sodio está contraindicado en casos de depresión grave (sección 4.3).

Si un paciente experimenta incontinencia urinaria o fecal durante la terapia con oxibato de sodio, se deberán realizar las pruebas pertinentes para excluir etiologías subyacentes.

Se ha notificado sonambulismo en pacientes tratados con oxibato de sodio en los ensayos clínicos. No está claro si algunos de ellos o todos estos episodios corresponden a verdadero sonambulismo (parasomnia ocurrida durante el sueño no-REM) o a cualquier otro trastorno clínico específico. El riesgo de herida o autolesión deberá tenerse en cuenta en cualquier paciente con sonambulismo, por lo tanto, los episodios de sonambulismo deberán ser analizados adecuadamente, tomando las medidas que correspondan.

#### Población pediátrica

##### Supervisión durante la fase de ajuste de la dosis

La tolerabilidad del paciente, especialmente con respecto a posibles signos del sistema nervioso central y depresión respiratoria, deben ser supervisados cuidadosamente con cada incremento de la dosis durante el ajuste. Para una supervisión minuciosa, los padres/cuidadores deben observar la

respiración del niño después de la ingesta del oxibato de sodio para evaluar si hay alguna anomalía en la respiración durante las primeras dos horas; por ejemplo: mala respiración, apnea del sueño, cianosis de labios/cara. Si se observa alguna anomalía en la respiración, se debe buscar asistencia médica. Si se observa alguna anomalía después de la primera dosis, no debe administrarse la segunda dosis. Si no se observa ninguna anomalía, se puede administrar la segunda dosis. La segunda dosis no debe administrarse antes de 2,5 horas ni después de 4 horas tras la administración de la primera dosis. En casos individuales, p. ej., si no está seguro de que los padres/cuidadores puedan hacer una supervisión cuidadosa como se describe, no se recomienda usar el oxibato de sodio a menos que se puede organizar una supervisión médica del tratamiento. En caso de duda sobre la administración de una dosis, no vuelva a administrar la dosis para reducir el riesgo de sobredosis.

#### Pérdida de peso

La pérdida de peso es frecuente entre los pacientes tratados con oxibato de sodio (ver sección 4.8). En pacientes pediátricos, es importante comprobar el peso a intervalos regulares, especialmente durante el ajuste de la dosis, para garantizar que se administre la dosis adecuada de oxibato de sodio (ver sección 4.2).

#### Acontecimientos neuropsiquiátricos

En niños y adolescentes se debe tener especial cuidado al evaluar cualquier posible depresión o tendencia suicida antes de iniciar el tratamiento con oxibato de sodio (ver sección 4.8) y se debe controlar cualquier acontecimiento que pueda surgir durante el tratamiento.

#### Alcohol y depresores del SNC

Dado el riesgo de consumo de alcohol entre los adolescentes, hay que tener en cuenta que el alcohol puede aumentar aún más los efectos depresores del SNC y respiratorios del oxibato de sodio en niños y adolescentes que toman oxibato de sodio (ver sección 4.5).

#### Ingesta de sodio

Este medicamento contiene 182,24 mg de sodio por dosis de 1 g de oxibato de sodio, equivalente al 9,11 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

La dosis máxima diaria de este medicamento es equivalente al 82 % de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS para el sodio.

Xyrem tiene un elevado contenido en sodio. Por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta baja en sal (sodio).

Se deben considerar medidas para reducir la ingesta de sodio en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o función renal comprometida (ver las secciones 4.2 y 4.9).

#### Pacientes de edad avanzada

Existe una experiencia muy limitada con oxibato de sodio en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, en pacientes de edad avanzada que estén recibiendo oxibato de sodio, se debe vigilar estrechamente la aparición de trastornos de la función motora y/o cognitiva.

#### Pacientes epilépticos

Se han observado crisis epilépticas en pacientes tratados con oxibato de sodio. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de oxibato de sodio en pacientes con epilepsia, por lo que no se recomienda su uso.

#### Efecto rebote y síndrome de retirada

Los efectos tras la interrupción del tratamiento con oxibato de sodio no han sido específicamente valorados en los ensayos clínicos controlados. En algunos pacientes, la cataplejía puede reaparecer con una frecuencia superior al abandonar la terapia con oxibato de sodio, sin embargo esto se puede deber a la propia historia natural de la enfermedad. Aunque la experiencia en ensayos clínicos con oxibato de sodio a dosis terapéuticas en pacientes que presentan narcolepsia/cataplejía no muestra una evidencia clara de síndrome de abstinencia, en raras ocasiones se observaron efectos como insomnio, dolor de cabeza, ansiedad, vértigo, trastornos del sueño, somnolencia, alucinación y trastornos psicóticos, tras la interrupción del GHB.

## Materiales de formación

Para ayudar a los prescriptores y a los pacientes/cuidadores, se les proporcionará información importante sobre Xyrem en los materiales de formación. En particular, los materiales harán hincapié en que, para pacientes pediátricos, debe realizarse una evaluación inicial del paciente con respecto al crecimiento y la capacidad de aprendizaje, y que, además de cualquier efecto adverso, cualquier cambio en el comportamiento (social y de aprendizaje), se debe notificar al profesional sanitario del niño.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso combinado de alcohol con oxibato de sodio puede potenciar los efectos depresores del oxibato de sodio sobre el sistema nervioso central. Los pacientes deberán ser advertidos en contra del uso de cualquier bebida alcohólica con oxibato de sodio.

El oxibato de sodio no debe usarse en combinación con hipnóticos sedantes u otros depresores del SNC.

### *Hipnóticos sedantes*

Los estudios de interacción farmacológica, en adultos sanos con oxibato sódico (una dosis única de 2,25 g) y lorazepam (una dosis única de 2 mg) y tartrato de zolpidem (una dosis única de 5 mg) no demostraron interacción farmacocinética. Se observó un aumento de la somnolencia después de la administración concomitante de oxibato de sodio (2,25 g) y lorazepam (2 mg). No se ha evaluado la interacción farmacodinámica con zolpidem. Cuando se combinan dosis más altas de hasta 9 g/día de oxibato de sodio con dosis más altas de hipnóticos (dentro de la dosis recomendada) no se pueden excluir interacciones farmacodinámicas asociadas con síntomas de depresión del SNC y/o depresión del sistema respiratorio (ver sección 4.3).

### *Tramadol*

Un estudio de interacción farmacológica, en adultos sanos con oxibato sódico (una dosis única de 2,25 g) y tramadol (una dosis única de 100 mg), no demostró interacción farmacocinética /farmacodinámica. Cuando se combinan dosis más altas de hasta 9 g/día de oxibato de sodio con dosis más altas de opioides (dentro de la dosis recomendada) no se pueden excluir interacciones farmacodinámicas asociadas con síntomas de depresión del SNC y/o depresión del sistema respiratorio (ver sección 4.3).

### *Antidepresivos*

Los estudios de interacción farmacológica en adultos sanos no demostraron interacciones farmacocinéticas entre el oxibato de sodio (una dosis única de 2,25 g) y el antidepresivo clorhidrato de protriptilina (una dosis única de 10 mg) y duloxetina (60 mg en el estado estacionario). No se observó efecto adicional sobre la somnolencia cuando se compara con dosis únicas de oxibato de sodio solo (2,25 g) y oxibato de sodio (2,25 g) en combinación con duloxetina (60 mg en el estado estacionario). Se han usado antidepresivos en el tratamiento de la cataplejía. No se puede excluir un posible efecto aditivo entre los antidepresivos y el oxibato de sodio. La frecuencia de las reacciones adversas se ha incrementado cuando se administra oxibato de sodio conjuntamente con antidepresivos tricíclicos.

### *Modafinilo*

Un estudio de interacción farmacológica en adultos sanos no demostró interacción farmacocinética entre el oxibato sódico (una única dosis de 4,5 g) y modafinilo (una dosis única de 200 mg). El oxibato de sodio se ha administrado de manera asociada con medicamentos estimulantes del SNC en aproximadamente el 80 % de pacientes en los estudios clínicos en narcolepsia. Se desconoce si esto afecta la respiración durante la noche.

### *Omeprazol*

La administración combinada con omeprazol no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de oxibato de sodio. La dosis de oxibato de sodio, por lo tanto, no requiere ajuste cuando se administra de manera concomitante con inhibidores de la bomba de protones.

### *Ibuprofeno*

Estudios de interacción farmacológica en adultos sanos no demostraron interacciones farmacocinéticas entre el oxibato de sodio y el ibuprofeno.

### *Diclofenaco*

Estudios de interacción farmacológica en adultos sanos no demostraron interacciones farmacocinéticas entre el oxibato de sodio y el diclofenaco. La administración conjunta de oxibato de sodio y diclofenaco en voluntarios sanos redujo el déficit de atención provocado por la administración de Xyrem únicamente, tal como se midió mediante tests psicométricos.

### *Inhibidores de la GHB deshidrogenasa*

Dado que el oxibato de sodio es metabolizado por la GHB deshidrogenasa, hay un riesgo potencial de interacción con medicamentos que estimulan o inhiben esta enzima (por ejemplo valproato, fenitoína o etosuximida) (ver sección 4.4).

La administración conjunta de oxibato de sodio (6 g al día) y valproato (1250 mg al día) produjo un aumento en la exposición a oxibato de sodio de aproximadamente un 25% sin cambio significativo en la C<sub>máx</sub>. No se observó efecto en la farmacocinética de valproato. Los efectos farmacodinámicos resultantes, incluyendo el aumento de los trastornos de la función cognitiva y de la somnolencia fueron mayores con la administración conjunta que los observados con cualquiera de los medicamentos por separado. Si la administración concomitante está justificada, se debe vigilar la respuesta y tolerabilidad del paciente y se deben realizar ajustes de dosis si se requiere (ver sección 4.2).

### *Topiramato*

Cuando se utiliza oxibato de sodio de forma concomitante con topiramato no se pueden excluir posibles interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, ya que se han notificado observaciones clínicas de coma y aumento de la concentración plasmática de GHB en paciente(s) en tratamiento concomitante con oxibato de sodio y topiramato (sección 4.4).

**Estudios *in-vitro* con agregados de microsomas hepáticos humanos indican que el oxibato de sodio no inhibe de forma significativa las actividades de las isoenzimas hepáticas (ver sección 5.2).**

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Estudios en animales no han mostrado evidencias de teratogenicidad, sin embargo se ha observado embrioletalidad en estudios en ratas y conejos (ver sección 5.3).

Los datos obtenidos de un número limitado de mujeres embarazadas expuestas durante el primer trimestre indican un posible incremento de abortos espontáneos. Hasta la fecha no hay otros datos epidemiológicos relevantes disponibles. Datos limitados en mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo no indican toxicidad malformativa ni fetal/neonatal del oxibato de sodio.

No se recomienda el uso de oxibato de sodio durante el embarazo.

### Lactancia

El oxibato de sodio y/o sus metabolitos se excretan a través de la leche materna. Se han observado cambios en los modelos de sueño en los lactantes de madres expuestas, los cuales pueden ser consistentes con los efectos del oxibato de sodio sobre el sistema nervioso. No debe usar Oxibato de sodio durante la lactancia.

### Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto del oxibato de sodio sobre la fertilidad. Estudios en ratas macho y hembra a dosis de hasta 1000 mg/kg/día de GHB no mostraron evidencia de efecto adverso sobre la fertilidad.



#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de oxibato de sodio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Los pacientes no deben emprender actividades que requieran una alerta mental completa o coordinación motora, como utilizar maquinaria o conducir, durante al menos 6 horas después de la toma de oxibato de sodio.

Desde que los pacientes comienzan a recibir oxibato de sodio, hasta que descubren si el medicamento les induce algún otro efecto al día siguiente, deberán mantener un cuidado extremo en la conducción de vehículos, manejo de maquinaria pesada, o al realizar cualquier otra tarea que pudiera resultar peligrosa o requerir una alerta mental completa.

En los pacientes pediátricos, se aconseja que los médicos y los padres o cuidadores tengan en cuenta que si la proporción entre la dosis diaria y el peso corporal supera 0,1 g/kg/día, el tiempo de espera puede ser de más de 6 horas, en función de la sensibilidad individual.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

##### Estudios clínicos

El perfil de seguridad fue cualitativamente igual en estudios con adultos y niños.

En adultos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron mareo, náuseas y dolor de cabeza, presentes en un 10 % a 20 % de los pacientes. Las reacciones adversas más graves son intento de suicidio, psicosis, depresión respiratoria y convulsión.

En adultos, la eficacia y la seguridad del oxibato de sodio en el tratamiento de los síntomas de la narcolepsia se establecieron en cuatro ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos, en pacientes con narcolepsia con cataplejía, excepto para un ensayo en el que no se requirió la cataplejía para participar. Se llevaron a cabo dos estudios fase 3 y uno fase 2, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo para evaluar la indicación de oxibato de sodio en fibromialgia en adultos. Además, se llevaron a cabo estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de interacción cruzada fármaco-fármaco con ibuprofeno, diclofenaco y valproato en sujetos adultos sanos, que se resumen en la sección 4.5.

##### Experiencia poscomercialización

Además de las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos, se han notificado reacciones adversas en la experiencia poscomercialización. No siempre es posible estimar de forma fiable la frecuencia de su incidencia en la población a tratar.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se incluyen de acuerdo a la Clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Frecuencia estimada: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

##### Infecciones e infestaciones

*Frecuentes:* nasofaringitis, sinusitis

### Trastornos del sistema inmunológico

*Poco frecuentes:* hipersensibilidad

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

*Frecuentes:* anorexia, disminución del apetito

*Frecuencia no conocida:* deshidratación, aumento del apetito

### Trastornos psiquiátricos

*Frecuentes:* depresión, cataplejía, ansiedad, sueños anormales, estado de confusión, desorientación, pesadillas, sonambulismo, trastornos del sueño, insomnio, insomnio medio o de mantenimiento, nerviosismo

*Poco frecuentes:* intento de suicidio, psicosis, paranoia, alucinaciones, pensamiento anormal, agitación, insomnio inicial

*Frecuencia no conocida:* ideación suicida, ideación homicida, agresividad, estado de ánimo eufórico, trastornos alimenticios relacionados con el sueño, ataque de pánico, manía/trastorno bipolar, delirio, bruxismo, irritabilidad y libido aumentada.

### Trastornos del sistema nervioso

*Muy frecuentes:* mareo, cefalea

*Frecuentes:* parálisis del sueño, somnolencia, temblor, trastornos del equilibrio, alteración de atención, hipoestesia, parestesia, sedación, disgeusia

*Poco frecuentes:* mioclonía, amnesia, síndrome de piernas inquietas

*Frecuencia no conocida:* convulsión, pérdida de conciencia, disquinesia

### Trastornos oculares

*Frecuentes:* visión borrosa

### Trastornos del oído y del laberinto

*Frecuentes:* vértigo

*Frecuencia no conocida:* tinnitus

### Trastornos cardiacos

*Frecuentes:* palpitaciones

### Trastornos vasculares

*Frecuentes:* hipertensión

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

*Frecuentes:* disnea, ronquidos, congestión nasal

*Frecuencia no conocida:* depresión respiratoria, apnea del sueño, sensación de ahogo

### Trastornos gastrointestinales

*Muy frecuentes:* náuseas (la frecuencia de náuseas es mayor en mujeres que en hombres)

*Frecuentes:* vómitos, diarrea, dolor abdominal superior

*Poco frecuentes:* incontinencia fecal

*Frecuencia no conocida:* boca seca

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

*Frecuentes:* hiperhidrosis, erupción

*Frecuencia no conocida:* urticaria, angioedema, seborrea

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

*Frecuentes:* artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda

### Trastornos renales y urinarios

*Frecuentes:* enuresis nocturna, incontinencia urinaria

*Frecuencia no conocida:* polaquiuria, urgencia urinaria, nicturia

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

*Frecuentes:* astenia, fatiga, sensación de embriaguez, edema periférico

#### Exploraciones complementarias

*Frecuentes:* aumento de la presión sanguínea, pérdida de peso

#### Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

*Frecuentes:* caídas

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En algunos pacientes, la cataplejía puede reaparecer con una frecuencia más elevada al abandonar la terapia con oxibato de sodio, sin embargo esto puede deberse a la propia variabilidad normal de la enfermedad. Aunque la experiencia en ensayos clínicos con oxibato de sodio a dosis terapéuticas en pacientes que presentan narcolepsia/cataplejía no muestra una clara evidencia de síndrome de abstinencia, en raras ocasiones se observaron reacciones adversas como insomnio, dolor de cabeza, ansiedad, vértigo, trastornos del sueño, somnolencia, alucinaciones, y trastornos psicóticos, tras la interrupción de GHB.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

En la población pediátrica, la eficacia y la seguridad del oxibato de sodio para el tratamiento de los síntomas de narcolepsia con cataplejía, se estableció en un estudio multicéntrico, de fase II/III, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado-de retirada.

En un estudio llevado a cabo en niños y adolescentes, los AAST relacionados que se notificaron con más frecuencia fueron enuresis (18,3 %), náuseas (12,5 %), vómitos (8,7 %), pérdida de peso (8,7 %), disminución del apetito (6,7 %), dolor de cabeza (5,8 %) y mareos (5,8 %). También se describieron como reacciones adversas al fármaco pensamientos suicidas (1 %) y psicosis aguda (1 %) (ver sección 4.4 y sección 5).

En algunos niños de entre 7 y <18 años, la vigilancia poscomercialización ha demostrado que el oxibato de sodio se interrumpió debido a comportamiento anómalo, agresividad y alteración del estado de ánimo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La información sobre signos y síntomas asociados a la sobredosis con oxibato de sodio es limitada. La mayor parte de datos derivan del uso ilícito de GHB. El oxibato de sodio es la sal sódica de GHB. Los efectos adversos asociados al síndrome de abstinencia se han observado con dosis superiores al rango terapéutico.

#### Síntomas

Los pacientes han mostrado diferentes grados de alteraciones de la conciencia que pueden fluctuar rápidamente entre un estado confusional combativo, agitado con ataxia y coma. Se puede observar emesis (incluso con estado de conciencia alterado), sudoración, cefalea, y habilidades psicomotrices disminuidas. También se ha notificado visión borrosa. A dosis más elevadas se ha observado un incremento en la profundidad del coma, además de acidosis. Se han notificado mioclonías y ataques tónico-clónicos. Hay casos donde la frecuencia y profundidad de la respiración se han visto comprometidas y situaciones de depresión respiratoria donde la vida podría verse amenazada,

haciendo necesaria la intubación y ventilación artificial. Se ha notificado respiración de Cheyne-Stokes y apnea. La bradicardia e hipotermia pueden acompañarse de inconsciencia, así como de hipotonía muscular, pero con los reflejos tendinosos intactos. La bradicardia responde a la administración de atropina intravenosa. Se han notificado acontecimientos de hipernatremia con alcalosis metabólica con el uso concomitante de una infusión de NaCl.

### Tratamiento

Si se sospecha de ingesta asociada de otras sustancias, debe tenerse en cuenta el lavado gástrico. Dado que la emesis puede producirse durante la pérdida de conciencia, se deberá garantizar la posición adecuada (decúbito lateral izquierdo) y la protección de la vía aérea mediante intubación. Aunque el reflejo nauseoso puede no aparecer en pacientes en coma profundo, hasta los pacientes inconscientes pueden oponerse de manera activa a la intubación, por lo que debe considerarse una inducción rápida de la misma (sin administración previa de sedantes).

Tras la administración de flumazenilo no cabe esperar reversión alguna de los efectos depresores centrales del oxibato de sodio. No hay pruebas suficientes para recomendar el empleo de naloxona en el tratamiento de la sobredosis con GHB. No se ha estudiado el empleo de hemodiálisis u otras formas de eliminación extracorpórea del medicamento en sobredosis con oxibato de sodio, aunque se han notificado casos de acidosis debido a la sobredosis con GHB. Sin embargo, no se pueden recomendar estas medidas debido al rápido metabolismo del oxibato de sodio.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX04

El oxibato de sodio es un depresor del SNC que reduce la excesiva somnolencia diurna y la cataplejía en pacientes que presentan narcolepsia y modifica la arquitectura del sueño reduciendo el sueño nocturno fragmentado. No se conoce el mecanismo exacto por el cual el oxibato de sodio produce un efecto, sin embargo parece que el oxibato de sodio actúa promoviendo el sueño de onda lenta (delta) y consolidando el sueño nocturno. El oxibato de sodio administrado antes del sueño nocturno, aumenta las fases 3 y 4 del sueño y aumenta la latencia de sueño, mientras reduce la frecuencia de inicio de períodos de sueño REM (SOREMPs). También pueden estar implicados otros mecanismos que permanecen aún sin aclarar.

Más del 80% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, recibían tratamiento concomitante con fármacos estimulantes.

### Adultos

La efectividad del oxibato de sodio en el tratamiento de los síntomas de la narcolepsia se ha establecido en cuatro ensayos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego de grupos paralelos y controlados con placebo (Ensayos 1, 2, 3 y 4) en pacientes con narcolepsia con cataplejía excepto el Ensayo 2, donde la cataplejía no fue un requisito para incluirse en el ensayo. Se permitió el uso concomitante de estimulantes en todos los ensayos (excepto en la fase de tratamiento activo del Ensayo 2); se retiraron los antidepresivos antes del tratamiento activo en todos los ensayos con la excepción del Ensayo 2. En cada ensayo, la dosis diaria se dividía en dos dosis iguales. La primera dosis se administraba cada noche antes de acostarse y la segunda dosis entre 2,5 y 4 horas más tarde.

**Tabla 2 Resumen de resultados de ensayos clínicos realizados utilizando el oxibato de sodio para el tratamiento de la narcolepsia**

Ensayo	Eficacia Primaria	N	Eficacia Secundaria	Duración	Tratamiento activo y Dosis (g/día)
Ensayo 1	EDS (ESS); CGI-c	246	MWT/Arquitectura del sueño/ Cataplejía /Siestas/FOSQ	8 semanas	Oxibato de sodio 4,5 - 9
Ensayo 2	EDS (MWT)	231	Arquitectura del sueño / ESS/CGI-c/ Siestas	8 semanas	Oxibato de sodio 6 – 9 Modafinilo 200-600 mg
Ensayo 3	Cataplejía	136	EDS (ESS)/CGI-c/ Siestas	4 semanas	Oxibato de sodio 3 - 9
Ensayo 4	Cataplejía	55	Ninguno	4 semanas	Oxibato de sodio 3 - 9

EDS – Somnolencia diurna excesiva; ESS – Escala de Somnolencia Epworth; MWT – Test de mantenimiento de la vigilia; Siestas – Número de siestas diurnas involuntarias; CGI-c – Impresión Global Clínica de Cambio; FOSQ – Resultados Funcionales del Cuestionario del sueño

El Ensayo 1 incluyó 246 pacientes con narcolepsia e incorporó un periodo de una semana de escalada de dosis. Las medidas primarias de la eficacia fueron cambios en la somnolencia diurna excesiva medida mediante la Escala de Somnolencia Epworth (EES), y el cambio en la severidad general de los síntomas de narcolepsia del paciente evaluados por el investigador usando la medida de la Impresión Global Clínica de Cambio (CGI-c).

**Tabla 3 Resumen de la EES en el Ensayo 1**

Escala de Somnolencia Epworth (ESS; rango 0-24)				
Grupo de dosis [g/día (n)]	Punto de referencia	Punto final	Cambio medio desde el punto de referencia	Cambio desde el punto de referencia comparado con placebo (valor p)
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

**Tabla 4 Resumen de CGI-c en el Ensayo 1**

Impresión Clínica Global de cambio (CGI-c)		
Grupo de dosis [g/día (n)]	Respondedores* N (%)	Cambio desde el punto de referencia comparado con placebo (valor p)
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

\*Los datos CGI-c se analizaron considerando a los respondedores como pacientes que mejoraron muchísimo o mucho.

En el Ensayo 2 se compararon los efectos del oxibato de sodio administrado por vía oral, modafinilo y oxibato de sodio + modafinilo, con placebo en el tratamiento de la somnolencia diurna en la

narcolepsia. Durante el periodo doble ciego de 8 semanas, los pacientes tomaron modafinilo a la dosis establecida o el placebo equivalente. La dosis de oxibato de sodio o placebo equivalente fue 6 g/día durante las 4 primeras semanas y se aumentó hasta 9 g/día durante las 4 semanas restantes. La medida primaria de la eficacia fue la somnolencia diurna excesiva medida por respuesta objetiva en MWT.

**Tabla 5 Resumen de MWT en el Ensayo 2**

ENSAYO 2				
Grupo de dosis	Punto de referencia	Punto final	Cambio medio desde el punto de referencia	Punto final comparado con placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Oxibato de sodio (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinilo (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Oxibato de sodio + Modafinilo (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

En el Ensayo 3 se incluyeron 136 pacientes narcolépticos con cataplejía de moderada a severa (media de 21 ataques de cataplejía por semana) en el punto de referencia. La medida primaria de la eficacia en este ensayo fue la frecuencia de los ataques de cataplejía.

**Tabla 6 Resumen de Resultados en el Ensayo 3**

Dosis	Número de sujetos	Ataques de Cataplejía		
Ensayo 3		Punto de referencia	Cambio medio desde el punto de referencia	Cambio desde el punto de referencia comparado con Placebo (valor p)
		Ataques medios/semana		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/día	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/día	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/día	33	23,5	-16	0,0008

En el Ensayo 4 se incluyeron 55 pacientes narcolépticos que habían estado tomando oxibato de sodio durante 7 – 44 meses. Los pacientes fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con oxibato de sodio a su dosis estable o placebo. El Ensayo 4 se designó específicamente para evaluar la eficacia continuada del oxibato de sodio tras el uso prolongado. La medida primaria de la eficacia en este ensayo fue la frecuencia de los ataques de cataplejía.

**Tabla 7 Resumen de Resultados en el Ensayo 4**

Grupo Tratamiento	Número de sujetos	Ataques de cataplejía		
Ensayo 4		Punto de referencia	Cambio medio desde el punto de referencia	Cambio desde el punto de referencia comparado con Placebo (valor p)
		Ataques medios/2 semanas		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Oxibato de sodio	26	1,9	0	p<0,001

En el Ensayo 4, la respuesta fue numéricamente similar para los pacientes tratados con dosis de 6 a 9 g/día, pero no se observó ningún efecto en pacientes tratados con dosis inferiores a 6 g/día.

#### Población pediátrica

La eficacia del oxibato de sodio en pacientes pediátricos con narcolepsia con cataplejía, se estableció en un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado-de retirada.

Este estudio demostró la eficacia clínica del oxibato de sodio en el tratamiento de la cataplejía y el exceso de somnolencia diurna (ESD) de la narcolepsia en sujetos pediátricos.

Se aleatorizó a 63 pacientes de la población de eficacia, en la que la variable primaria de la eficacia de este ensayo era el cambio en el número de crisis de cataplejía semanales entre las dos últimas semanas del periodo de dosis estable y el periodo doble ciego.

Durante el periodo doble ciego, la mediana (Q1, Q3) del cambio desde el momento inicial (p. ej., las 2 últimas semanas del periodo de dosis estable) en el número de crisis de cataplejía semanales fue de 12,71 (3,44, 19,77) para los pacientes aleatorizados a placebo y de 0,27 (-1,00, 2,50) para los pacientes aleatorizados a oxibato de sodio.

**Tabla 8 Resumen de los resultados del estudio 13-005 en niños/adolescentes**

Grupo de tratamiento	Número de pacientes	Número semanal de crisis de cataplejía (mediana)		
		Inicio (es decir, 2 últimas semanas del periodo de dosis estable)	Período doble ciego	Cambio desde el inicio
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Oxibato de sodio	31	3,50	3,77	0,27
Valor de p				<0,0001

Cuando se llevaron a cabo análisis de los subgrupos por grupo de edad (7-11 años y 12-17 años) para la variable primaria, se observaron resultados parecidos. Durante el periodo de tratamiento doble ciego, entre los sujetos de 7 a 11 años, la mediana (Q1, Q3) del cambio desde el inicio en el número semanal de crisis de cataplejía fue de 18,32 (7,58, 35,75) para los sujetos aleatorizados a placebo y de 0,13 (-1,15, 2,05) para los sujetos aleatorizados a oxibato de sodio ( $p < 0,0001$ ). Durante el periodo de tratamiento doble ciego, entre los sujetos de 12 a 17 años, la mediana (Q1, Q3) del cambio desde el inicio en el número semanal de crisis de cataplejía fue de 9,39 (1,08, 16,12) para los sujetos aleatorizados a placebo y de 0,58 (-0,88, 2,58) para los sujetos aleatorizados a oxibato de sodio ( $p = 0,0044$ ).

Durante el periodo de tratamiento doble ciego, la mediana (Q1, Q3) del cambio en la variable secundaria (cambio en las puntuaciones de la ESS) desde el inicio (que se produjo en la visita 3, al final del periodo de dosis estable) en la Escala de somnolencia de Epworth para niños y adolescentes (ESS-CHAD), la puntuación fue de 3,0 (1,0, 5,0) para los sujetos aleatorizados a placebo y de 0,0 (-1,0, 2,0) para los sujetos aleatorizados a oxibato de sodio. La comparación del cambio de clasificación desde el momento inicial entre los tratamientos fue estadísticamente significativa ( $p = 0,0004$ ) cuando se analizó mediante un modelo de ANCOVA con el tratamiento como factor y el valor inicial de clasificación como covariable. Los sujetos aleatorizados a placebo tuvieron, por término medio, una puntuación mayor en la ESS (CHAD) en el momento inicial en comparación con los que recibieron oxibato de sodio.

**Tabla 9 Resumen de la puntuación de la ESS (CHAD) durante el periodo de tratamiento doble ciego (población de eficacia)**

Grupo de tratamiento	Número de pacientes	Cambio en la puntuación de la ESS (CHAD) (mediana)		
		Inicio (visita 3, final del periodo de dosis estable)	Final del periodo de tratamiento doble ciego (visita 4)	Cambio desde el inicio
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Oxibato de sodio	31	8,0	9,0	0,0
Valor de p				0,0004

Abreviaturas: ESS (CHAD) = Escala de somnolencia de Epworth para niños y adolescentes

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El oxibato de sodio se absorbe rápidamente y casi completamente tras su administración oral; las comidas ricas en grasas retrasan y disminuyen su absorción. Se elimina principalmente en forma de metabolitos con una semivida de 0,5 a 1 hora. La farmacocinética no es lineal con un área bajo la curva frente a tiempo que se incrementa en 3,8 veces cuando se duplica la dosis (de 4,5 g hasta 9 g). La farmacocinética no se altera con dosis repetidas.

### Absorción

El oxibato de sodio se absorbe rápidamente tras su administración oral con una biodisponibilidad absoluta aproximada del 88 %. Las concentraciones plasmáticas máximas medias (1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> pico) tras la administración de una dosis diaria de 9 g, repartida en dos dosis equivalentes, administradas cada cuatro horas, fueron 78 y 142 µg (microgramos)/ml, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima (T<sub>máx</sub>) osciló de 0,5 a 2 horas en ocho estudios farmacocinéticos. Tras la administración oral, los niveles plasmáticos de oxibato de sodio aumentan más con el incremento de la dosis de lo que cabría esperar proporcionalmente. No se han estudiado dosis únicas superiores a 4,5 g. La administración de oxibato de sodio inmediatamente después de una comida rica en grasa tuvo como resultado una absorción retrasada (la T<sub>máx</sub> media aumentó de 0,75 h a 2,0 h) y una reducción de la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) - un 58% de media - y de la exposición sistémica (AUC) - un 37% de media.

### Distribución

El oxibato de sodio es un compuesto hidrófilo con un volumen aparente de distribución promedio de 190-384 ml/kg. Con concentraciones de oxibato de sodio entre 3 y 300 µg (microgramos)/ml, menos del 1% se presenta unido a proteínas plasmáticas.

### Biotransformación

Estudios en animales indican que el metabolismo es la vía principal de eliminación del oxibato de sodio, produciendo dióxido de carbono y agua mediante el ciclo del ácido tricarboxílico (Krebs) y secundariamente por  $\alpha$ -oxidación. La vía primaria implica una enzima citosólica ligada a NADP<sup>+</sup>, la GHB deshidrogenasa, que cataliza la conversión de oxibato de sodio a semialdehído succínico, que es biotransformado a ácido succínico por la semialdehído succínico deshidrogenasa. El ácido succínico entra en el ciclo Krebs donde es metabolizado a dióxido de carbono y agua. Una segunda enzima oxidoreductasa mitocondrial, una transhidrogenasa, también cataliza la conversión a semialdehído succínico en presencia de  $\alpha$ -cetoglutarato. Una vía alternativa de biotransformación supone la  $\alpha$ -oxidación vía 3,4-dihidroxibutirato a Acetil CoA, que también se incorpora al ciclo del ácido cítrico para dar lugar a la formación de dióxido de carbono y agua. No se han identificado metabolitos activos.



Los estudios *in vitro* con agregados de microsomas hepáticos humanos indican que el oxibato de sodio no inhibe significativamente las actividades de las isoenzimas hepáticas: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A, hasta concentraciones de 3 mM [378 µg (microgramos)/ml]. Estos niveles son bastante más elevados que los alcanzados con dosis terapéuticas.

#### Eliminación

El aclaramiento de oxibato de sodio se realiza casi completamente por biotransformación a dióxido de carbono, que es eliminado a través de la respiración. Por regla general, menos del 5% de medicamento aparece inalterado en la orina humana, entre 6 y 8 horas después de recibir la medicación. La excreción fecal no es significativa.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del oxibato de sodio en un número limitado de pacientes mayores de 65 años no fue diferente comparada con pacientes más jóvenes de 65 años.

##### Población pediátrica

Las principales características farmacocinéticas del oxibato de sodio en los sujetos pediátricos son las mismas que las notificadas en los estudios farmacocinéticos del oxibato de sodio en adultos.

Los pacientes adultos y pediátricos que reciben la misma dosis en mg/kg tienen perfiles de concentración plasmática-tiempo similares (ver sección 4.2)

##### Insuficiencia renal

Dado que el riñón no tiene un papel significativo en la excreción de oxibato de sodio, no se ha realizado ningún estudio farmacocinético en pacientes con alteraciones de la función renal; en principio no es de esperar ningún efecto de la función renal sobre la farmacocinética del oxibato de sodio.

##### Insuficiencia hepática

El oxibato de sodio sufre un metabolismo presistémico significativo (metabolismo hepático de primer paso). Tras una dosis única oral de 25 mg/kg, los valores de AUC fueron el doble en pacientes cirróticos, con un aclaramiento oral aparente reducido, de 9,1 ml/min/kg en adultos sanos a 4,5 y 4,1 ml/min/kg en pacientes de la Clase A (sin ascitis) y pacientes de la Clase C (con ascitis), respectivamente. La semivida de eliminación fue considerablemente más larga en pacientes de la Clase C y Clase A que en los sujetos control ( $t_{1/2}$  media de 59 y 32 frente 22 minutos). La dosis inicial se debe reducir a la mitad en todos los pacientes con insuficiencia hepática y se deben vigilar estrechamente la respuesta a los incrementos de dosis (ver sección 4.2).

##### Raza

No se ha evaluado el efecto de la raza sobre el metabolismo del oxibato de sodio.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La administración repetida del oxibato de sodio a ratas (90 días y 26 semanas) y perros (52 semanas) no produjo ningún hallazgo significativo en la bioquímica clínica o en la micro- y macro anatomía patológica. Los signos clínicos relacionados con el tratamiento estuvieron principalmente relacionados con sedación, consumo reducido de alimentos y cambios secundarios en el peso corporal, aumento de peso corporal y peso de los órganos. Las exposiciones en ratas y perros al NOEL fueron menores (~50%) que en humanos. El oxibato de sodio no fue mutagénico ni clastogénico en ensayos *in vivo* e *in vitro*.

La Gamma Butironolactona (GBL), profármaco del GHB, ensayado a las mismas dosis que las esperadas en humanos (1,21 – 1,64 veces), ha sido clasificado por la NTP como no carcinogénico en ratas y carcinógeno potencial en ratones, debido a un ligero aumento de los feocromocitomas que

dificultan la interpretación debido a la elevada mortalidad en los grupos de altas dosis. En un estudio de carcinogenicidad en ratas con oxibato de sodio no se identificaron tumores relacionados con el compuesto.

GHB no tiene efecto sobre el apareamiento, fertilidad general o parámetros del esperma y no produce toxicidad embrio-fetal en ratas expuestas a más de 1000 mg/kg/día de GHB (1,64 veces la exposición humana calculada en animales no gestantes). La mortalidad perinatal se incrementó y el peso medio de la descendencia disminuyó durante el periodo de lactancia en animales F<sub>1</sub> a dosis altas. No se puede establecer la asociación entre estos efectos sobre el desarrollo y la toxicidad materna. En conejos se observó una ligera fetotoxicidad.

En un estudio de toxicidad con dosis repetidas de 10 semanas en ratas jóvenes tratadas desde el día posnatal 21 hasta el 90, el oxibato de sodio produjo efectos adversos, incluidas muertes, durante la primera semana de tratamiento, cuando los animales tenían entre 21 y 27 días, lo que se corresponde con una edad aproximada de entre 3 y 4 años en niños. La toxicidad aguda apareció con exposiciones inferiores a las esperadas en los pacientes pediátricos y la mortalidad fue precedida por signos clínicos relacionados con el oxibato de sodio (bradipnea, respiración profunda, disminución de la actividad, falta de coordinación en la marcha, deficiencia en el reflejo de recuperación), lo que es congruente con la farmacología esperada. El motivo de esta toxicidad relativamente más fuerte durante la primera semana de tratamiento no está totalmente claro. Podría estar relacionado con el hecho de que los animales jóvenes parecen presentar mayor exposición sistémica que las ratas jóvenes más mayores. También podría deberse a una mayor sensibilidad de las crías al oxibato de sodio en comparación con las ratas jóvenes más mayores y las adultas y/o con un fenómeno de desarrollo de tolerancia. También se observaron reducción del peso corporal y del consumo de alimentos de forma similar a los adultos, con signos respiratorios adicionales (respiración lenta y profunda). El oxibato de sodio no produjo efectos adversos en el crecimiento y el desarrollo hasta unos niveles de exposición de 2 a 4 veces mayores que la exposición esperada con la dosis máxima recomendada en sujetos pediátricos (200 mg/kg/día en pacientes pediátricos con peso corporal inferior a 45 kg o 9 g/día en pacientes pediátricos con peso corporal  $\geq 45$  kg).

Estudios de discriminación del fármaco muestran que GHB produce un estímulo discriminativo único que en muchos aspectos es similar al del alcohol, morfina y determinados medicamentos GABA-miméticos. Estudios de auto-administración en ratas, ratones y monos han producido resultados conflictivos, mientras que la tolerancia a GHB así como la tolerancia cruzada al alcohol y baclofeno se ha mostrado evidente en roedores.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Agua purificada

Ácido málico para ajustar el pH

Hidróxido de sodio para ajustar el pH

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años

Tras la primera apertura: 90 días

Tras la dilución en los vasos dosificadores, la preparación debe ser utilizada en 24 horas.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización**

Frasco ámbar, de 240 ml, ovalado, de PET, que contiene 180 ml de solución, y se presenta con una lámina de sellado de plástico y con un cierre de seguridad a prueba de niños, compuesto por HDPE/polipropileno con un revestimiento interno de cartón absorbente.

Cada envase contiene un frasco, un adaptador a presión del frasco, un aparato de medida graduado (jeringa de polipropileno), dos vasos dosificadores de polipropileno y dos cierres de rosca resistentes a niños de HDPE.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No precisa requerimientos especiales.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruselas  
Bélgica

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/05/312/001

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 13 Octubre 2005  
Fecha de la última revalidación: 08 Septiembre 2015

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica especial y restringida (Ver anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) desarrollará un programa informativo para Xyrem con el fin de asegurar que los médicos que quieran prescribir Xyrem estén informados sobre la posología de Xyrem y los riesgos importantes. Los cinco componentes de este exhaustivo programa son:

- Lista de verificación para el Profesional Sanitario (por ej. formularios de iniciación del tratamiento y visitas de seguimiento): para recordar a los médicos que verifiquen lo siguiente:
  - a. Contraindicaciones, advertencias y precauciones en la Ficha Técnica, señalando específicamente que Xyrem puede causar depresión respiratoria y del SNC, que el alcohol puede potenciar la depresión del SNC y que Xyrem tiene potencial de abuso.

- b. Para los pacientes pediátricos: altura, peso, aprendizaje, conducta social y psiquiátrica.
- Preguntas frecuentes para los pacientes (para entregar al paciente): para dar a los pacientes respuestas a algunas preguntas que puedan tener sobre la toma de Xyrem.
- Instrucciones para el paciente para la administración del oxibato de sodio (para entregar al paciente): para dar a los pacientes información sobre el uso de Xyrem.
- Guía de Xyrem para pacientes pediátricos y sus cuidadores: para dar información acerca del uso y la manipulación seguros del oxibato de sodio.
- Tarjeta de alerta para el paciente (para entregar al paciente): para recordar a los pacientes, a sus cuidadores y a los médicos la importancia de la información de seguridad relacionada con el uso de Xyrem.

El TAC ha establecido un programa de distribución controlado que mejora los controles existentes para Xyrem con el fin de permitir su alcance a la población prevista de pacientes con narcolepsia, mientras que minimiza el riesgo de que Xyrem sea desviado a aquellos que buscan su mal uso.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Caja y frasco**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xyrem 500 mg/ml solución oral  
Oxibato de sodio

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de solución contiene 500 mg de oxibato de sodio

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Elevado contenido en sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Frasco de 180 ml de solución oral

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

El medicamento debe utilizarse en los 90 días siguientes tras la primera apertura.  
Tras la dilución en los vasos dosificadores, la preparación debe ser utilizada en 24 horas.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruselas  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/05/312/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Xyrem 500 mg/ml (afecta solo a la caja)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Xyrem 500 mg/ml solución oral** Oxibato de sodio

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Xyrem y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xyrem
3. Cómo tomar Xyrem
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xyrem
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Xyrem y para qué se utiliza**

Xyrem contiene el principio activo oxibato de sodio. Xyrem actúa consolidando el sueño nocturno, aunque se desconoce su mecanismo de acción exacto.

Xyrem se usa para tratar la narcolepsia con cataplejía en adultos, adolescentes y niños a partir de 7 años de edad.

La narcolepsia es un trastorno del sueño que puede incluir ataques de sueño durante las horas en que normalmente se está despierto, así como cataplejía, parálisis del sueño, alucinaciones e insomnio. La cataplejía es aparición repentina de debilidad o parálisis muscular sin pérdida de consciencia, en respuesta a una reacción emocional repentina como rabia, miedo, alegría, risa o sorpresa.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xyrem**

##### **No tome Xyrem**

- si es alérgico al oxibato de sodio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene deficiencia de semialdehído succínico deshidrogenasa (un trastorno metabólico raro);
- si sufre una depresión grave;
- si está recibiendo tratamiento con medicamentos opioides o barbitúricos.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Xyrem.

- si tiene problemas respiratorios o pulmonares (y especialmente si es obeso), ya que Xyrem tiene el potencial para causar dificultad para respirar;
- si tiene o ha tenido depresión, pensamientos suicidas, ansiedad, psicosis (trastorno mental que puede implicar alucinaciones, habla incoherente o conducta desorganizada y agitada) o trastorno bipolar;
- si padece insuficiencia cardíaca, hipertensión (presión arterial elevada), problemas de hígado o riñón, es posible que le deban ajustar su dosis;
- si previamente ha consumido drogas o ha abusado de medicamentos;
- si sufre epilepsia, ya que no se recomienda el uso de Xyrem en esta enfermedad;
- si padece porfiria (un trastorno metabólico raro).

Si padece alguno de estos problemas, informe a su médico antes de tomar Xyrem.

Si mientras toma Xyrem, sufre pérdidas de orina nocturnas e incontinencia (tanto urinaria como fecal), confusión, alucinaciones, episodios de sonambulismo o pensamiento anormal, deberá comunicárselo inmediatamente a su médico. Aunque estos efectos son poco frecuentes, si aparecen, son por lo general de naturaleza leve a moderada.

En las personas mayores, el médico seguirá cuidadosamente su evolución para comprobar si Xyrem produce los efectos deseados.

Xyrem tiene un potencial de abuso bien conocido. Se han dado casos de dependencia tras un uso ilícito del oxibato de sodio.

Su médico le preguntará si ha consumido cualquier droga antes de comenzar a tomar Xyrem y mientras esté tomando este medicamento.

### **Niños y adolescentes**

Xyrem lo pueden tomar adolescentes y niños a partir de 7 años de edad cuando pesen más de 15 kg.

Xyrem no pueden tomarlo niños menores de 7 años de edad o que pesen menos de 15 kg.

Si eres niño o adolescente, tu médico controlará tu peso corporal con regularidad.

Mientras el médico esté ajustando la dosis, lo que puede llevar una serie de semanas, los padres/cuidadores deben controlar cuidadosamente la respiración del niño durante las 2 primeras horas después de la ingesta del oxibato de sodio para evaluar si hay alguna anomalía en la respiración; por ejemplo, interrupción de la respiración durante periodos cortos mientras duerme, respiración ruidosa y un color azulado en los labios y la cara. Si se observan anomalías en la respiración, se debe buscar asistencia médica y el médico debe ser informado tan pronto como sea posible. Si se observa alguna anomalía después de la primera dosis, no debe administrarse la segunda dosis. Si no se observa ninguna anomalía, se puede administrar la segunda dosis. La segunda dosis no debe administrarse antes de 2,5 horas ni después de 4 horas tras la administración de la primera dosis.

Si ha tenido o está teniendo sensaciones molestas, especialmente si se siente muy triste o ha perdido el interés en la vida, es importante que informe a su médico o cuidador.

### **Uso de Xyrem con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular, Xyrem no se debe usar junto con medicamentos que inducen el sueño y medicamentos que reducen la actividad del Sistema Nervioso Central (el Sistema Nervioso Central es la parte del cuerpo compuesto por el cerebro y la médula espinal):

También debe informar a su médico o farmacéutico si está usando alguno de los siguientes tipos de medicamentos:

- medicamentos que incrementan la actividad del sistema nervioso central
- antidepresivos
- medicamentos que pueden metabolizarse de forma similar por el organismo (ej., valproato, fenitoína o etosuximida, que se utilizan para el tratamiento de las crisis epilépticas)
- topiramato (utilizado para el tratamiento de la epilepsia)

Si está tomando valproato, su dosis diaria de Xyrem tendrá que ser ajustada (ver sección 3) ya que puede dar lugar a interacciones con valproato.

### **Toma de Xyrem con alcohol**

No debe beber alcohol mientras esté tomando Xyrem, ya que sus efectos pueden verse incrementados.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Ha habido muy pocas mujeres que hayan tomado Xyrem durante su embarazo y algunas de ellas sufrieron abortos espontáneos. No se conoce el riesgo de tomar Xyrem durante el embarazo, por lo que no se recomienda su uso en mujeres embarazadas o mujeres que estén tratando de quedarse embarazadas.

Las pacientes que tomen Xyrem deben interrumpir la lactancia, ya que Xyrem pasa a la leche materna. Se han observado cambios en el sueño en los lactantes de madres expuestas.

### **Conducción y uso de máquinas**

Xyrem puede afectarle si usted conduce o utiliza máquinas. No conduzca, no utilice maquinaria pesada, ni realice cualquier actividad que pueda ser peligrosa o que requiera alerta mental, durante al menos 6 horas después de la ingesta de Xyrem. Cuando empiece a tomar Xyrem por primera vez y hasta que sepa si le produce somnolencia al día siguiente, tenga especial cuidado cuando conduzca, opere con maquinaria pesada o haga cualquier otra actividad que pudiera resultar peligrosa o necesite un estado de alerta mental completo.

En pacientes pediátricos, se avisa a los médicos, padres o cuidadores que el tiempo de espera para realizar actividades que requieran un estado mental de alerta, coordinación motora o actividades que puedan tener un riesgo físico puede ser de más de 6 horas, dependiendo de la sensibilidad individual.

### **Xyrem contiene sodio**

Este medicamento contiene 182,24 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada gramo. Esto equivale al 9,11 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Consulte con su médico o farmacéutico si necesita 2 g de oxibato de sodio (Xyrem) o más al día por un período prolongado, especialmente si le han recomendado una dieta baja en sal (sodio).

## **3. Cómo tomar Xyrem**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Es importante que solo utilice la jeringuilla incluida en la caja durante la preparación de las dosis de Xyrem. La jeringuilla de Xyrem tiene dos escalas de medición distintas: una escala puede ser más útil para usted que la otra, dependiendo de la dosis que su médico le haya recetado. Al mirar cada escala, verá cuál es la que tiene la marca exacta para su dosis.

### **Adultos: toma de Xyrem solo**

- Para adultos, la dosis inicial recomendada es 4,5 g cada día, repartida en dos dosis separadas de 2,25 g.
- Su médico podrá aumentar gradualmente su dosis hasta un máximo de 9 g cada día repartidos en dos dosis separadas de 4,5 g.
- Tome Xyrem vía oral dos veces cada noche:
  - Tome la primera dosis al ir acostarse y la segunda dosis de 2½ a 4 horas más tarde. Puede necesitar un despertador para asegurarse que se despertará para tomar la segunda dosis.
  - Los alimentos disminuyen la cantidad de Xyrem que absorbe su organismo. Por lo tanto, es mejor tomar Xyrem siempre a una hora determinada 2 o 3 horas después de las comidas.
  - Prepare ambas dosis antes de acostarse.

- Tome las dosis dentro de las 24 horas posteriores a su preparación.

### **Adolescentes y niños a partir de 7 años que pesan 15 kg o más: toma de Xyrem solo**

Para los niños a partir de 7 años que pesen 15 kg o más, el médico calculará la dosis adecuada en función del peso corporal.

El médico calculará la dosis adecuada para ti. No superes la dosis que se te ha recetado.

### **Adultos: toma de Xyrem con valproato**

Si está tomando valproato junto con Xyrem, su médico le ajustará la dosis de Xyrem.

- Para adultos, la dosis inicial recomendada de Xyrem cuando se utiliza junto con valproato es de 3,6 g cada día, dividida en dos dosis separadas de 1,8 g.
- Tome la primera dosis cuando se vaya a acostar y la segunda dosis de 2½ a 4 horas después.

### **Adolescentes y niños a partir de 7 años que pesan 15 kg o más: toma de Xyrem con valproato**

Si estás tomando valproato junto con Xyrem, tu médico te ajustará la dosis de Xyrem.

### **Problemas hepáticos o renales**

Si tiene problemas de riñón, debe tener en cuenta las recomendaciones dietéticas para reducir la ingesta de sodio (sal). Si tiene problemas de hígado, la dosis inicial se debe reducir a la mitad. Su médico puede aumentar su dosis gradualmente.

### Instrucciones para diluir Xyrem

Las siguientes instrucciones explican cómo preparar Xyrem. Lea detenidamente las instrucciones y sígales paso a paso. No permita que los niños preparen Xyrem.

Para ayudarlo, el envase de Xyrem contiene 1 frasco de medicamento, una jeringa graduada (con dos escalas de medición distintas) y dos vasos dosificadores con tapones de seguridad a prueba de niños.

#### **Paso 1**

- Quite el tapón del frasco presionando hacia abajo, y desenrosque en sentido contrario a las agujas del reloj (hacia la izquierda).
- Después de quitar el tapón, ponga el frasco vertical sobre una mesa.
- Se debe retirar la lámina de sellado de plástico de la boca del frasco, antes de utilizarlo por primera vez.
- Manteniendo el frasco en posición vertical, inserte en el cuello del frasco el adaptador a presión. Esto sólo debe hacerse la primera vez que se abra el frasco. El adaptador se puede dejar puesto en el frasco para los usos siguientes.

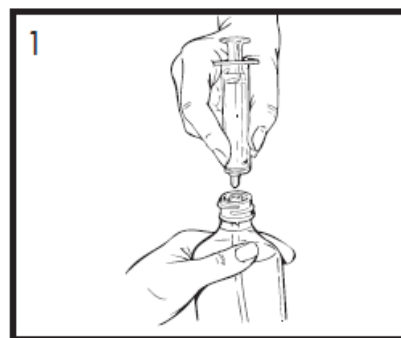


Figura 1

#### **Paso 2**

- A continuación, inserte la punta de la jeringa graduada en el centro de la apertura del frasco y haga presión firmemente.
- Manteniendo el frasco y la jeringa en una mano, prepare la dosis prescrita con la otra mano tirando del émbolo. NOTA: El medicamento no fluirá en la jeringa a no ser que usted mantenga la botella en posición vertical.

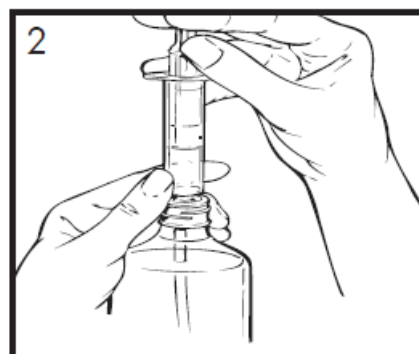


Figura 2

#### **Paso 3**

- Quite la jeringa del centro de la apertura del frasco.
- Vacíe el medicamento de la jeringa en uno de los vasos dosificadores empujando el émbolo. Repita este paso para el segundo vaso dosificador.
- Agregue entonces aproximadamente 60 ml de agua a cada vaso dosificador (60 ml son aproximadamente 4 cucharadas).

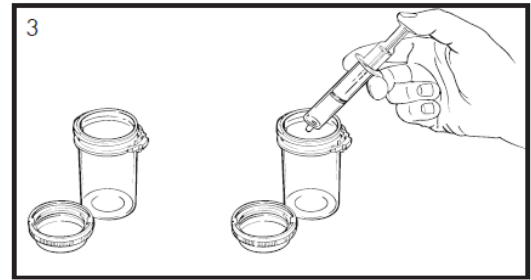


Figura 3

#### Paso 4

- Ponga los tapones de los vasos dosificadores y gire cada tapón en el sentido de las agujas del reloj (a la derecha) hasta que haga clic y se bloquee en la posición a prueba de niños (precaución: como el tapón del vaso dosificador es reversible, solo después de oír el ruido del clic se asegura que el tapón está cerrado de manera segura para los niños).
- Aclare la jeringa con agua.

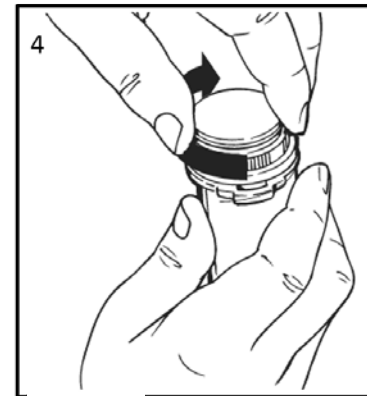


Figura 4

Justo antes ir a dormir:

- Los pacientes adultos deben colocar su segunda dosis cerca de su cama.
- Los padres o cuidadores de adolescentes y niños a partir de 7 años no deben dejar la segunda dosis cerca de la cama del niño o a su alcance.
- Puede necesitar un despertador para asegurarse que se levantará para tomar su segunda dosis, no antes de 2,5 horas y no más tarde de 4 horas después de su primera dosis.

A continuación:

- Quite el tapón del primer vaso dosificador haciendo presión sobre el tapón de seguridad a prueba de niños y gírelo en sentido contrario a las agujas del reloj (hacia la izquierda).
- Beba la primera dosis sentado en la cama, tape el vaso, y luego acuéstese enseguida. En el caso de los niños que duermen más de 8 horas pero menos de 12, la primera dosis puede administrarse después de que el niño haya dormido de 1 a 2 horas.
- Cuando usted se despierte o despierte al niño entre 2 ½ y 4 horas más tarde, quite el tapón del segundo vaso dosificador. Sentado en la cama, beba la segunda dosis justo antes de volver a acostarse para seguir durmiendo. Tape el segundo vaso.

Si considera que el efecto de Xyrem es demasiado intenso o demasiado débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

#### Si toma más Xyrem del que debe

Los síntomas de sobredosis con Xyrem pueden incluir agitación, confusión, movilidad alterada, dificultad respiratoria, visión borrosa, sudoración excesiva, dolor de cabeza, vómitos, conciencia disminuida que puede conducir a coma y crisis epiléptica, sed excesiva, calambres musculares y debilidad. Si usted toma más Xyrem del que debe, o lo toma por accidente, solicite inmediatamente ayuda médica de urgencia. Debe llevar con usted la caja del medicamento, incluso si está vacío.

#### Si olvidó tomar Xyrem

Si olvidó tomar la primera dosis, tómela en cuanto lo recuerde y continúe con el procedimiento descrito previamente. Si omite la segunda dosis, salte esa dosis y no tome Xyrem de nuevo hasta la próxima noche. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.



### **Si no está seguro de si ha tomado Xyrem**

En caso de duda sobre la administración de una dosis, no vuelva a administrar la dosis para reducir el riesgo de sobredosis

### **Si interrumpe el tratamiento con Xyrem**

Deberá seguir tomando Xyrem mientras su médico se lo continúe prescribiendo. Si se interrumpe la medicación, los ataques de cataplejía pueden volver y puede experimentar insomnio, dolor de cabeza, ansiedad, vértigo, trastornos del sueño, somnolencia, alucinaciones y pensamiento anormal.

Si interrumpe el tratamiento con Xyrem durante más de 14 días, debe consultar con su médico ya que debe volver a empezar el tratamiento con Xyrem a partir de una dosis menor.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Éstos con frecuencia son de intensidad leve a moderada.

**Adultos: efectos adversos más frecuentes observados en estudios clínicos** (que se producen en el 10 % al 20 % de los pacientes):

- mareo
- náuseas
- dolor de cabeza.

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, **informe a su médico inmediatamente.**

**Niños y adolescentes: efectos adversos más frecuentes observados en un estudio clínico:**

- mojar la cama (18,3 %)
- náuseas (12,5 %)
- vómitos (8,7 %)
- pérdida de peso (8,7 %)
- disminución del apetito (6,7 %)
- dolor de cabeza (5,8 %)
- mareo (5,8 %)
- pensamientos suicidas (1 %)
- sentirse mentalmente mal (pérdida del contacto con la realidad) (1 %)

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, **informe a su médico inmediatamente.**

Los efectos adversos en adultos y niños son los mismos. Si experimenta alguno de estos efectos adversos, informe a su médico inmediatamente:

*Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):*

- náuseas
- mareo
- dolor de cabeza.

*Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):*

- problemas para dormir como insomnio, sueños anómalos, parálisis del sueño, somnolencia, pesadillas, sonambulismo, mojar la cama, somnolencia diurna excesiva, dificultad para conciliar el sueño a mitad de noche,
- sensación de borrachera, temblores, confusión o desorientación, visión borrosa, trastorno del equilibrio, caídas, sensación de “mareo” (vértigo),
- sentir los latidos del corazón, aumento de la presión arterial, falta de aliento
- vómitos, dolor de estómago, diarrea

- anorexia, disminución del apetito, pérdida de peso
- debilidad, cansancio, sedación
- sudoración
- depresión
- calambres musculares, hinchazón
- dolor en las articulaciones, dolor de espalda
- alteración de la atención, alteración de la sensibilidad especialmente al tacto, sensación anómala de tacto, sabor anómalo
- ansiedad, nerviosismo
- incontinencia urinaria
- ronquidos, congestión nasal
- sarpullido
- inflamación de los senos, inflamación de nariz y garganta

*Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):*

- psicosis (un trastorno mental que puede incluir alucinaciones, discurso incoherente o comportamiento desorganizado y agitado)
- paranoia, pensamiento anómalo, alucinaciones, agitación, intento de suicidio
- dificultad para conciliar el sueño, piernas inquietas
- falta de memoria
- mioclonía (contracciones involuntarias de los músculos)
- deposiciones involuntarias
- hipersensibilidad

*Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):*

- convulsión
- disminución de la profundidad o la frecuencia de la respiración, cese corto de la respiración durante el sueño
- urticaria
- pensamientos suicidas, delirio, pensamientos de cometer actos violentos (incluido hacer daño a otras personas)
- irritabilidad, agresividad
- estado de ánimo eufórico
- ataque de pánico
- manía/trastorno bipolar
- sequedad de boca, deshidratación
- hinchazón de la cara (angioedema)
- bruxismo (bruxismo y mandíbula apretada)
- polaquiuria/urgencia miccional (mayor necesidad de orinar)
- acúfenos (ruido en los oídos, como por ejemplo, tintineo o zumbidos)
- trastorno de la alimentación relacionado con el sueño
- aumento del apetito
- pérdida de conciencia
- discinesia (p. ej., movimientos anómalos y descontrolados de las extremidades)
- caspa
- aumento del deseo sexual
- nicturia (orinar en exceso por la noche)
- sensación de ahogo

Si experimenta alguno de estos efectos secundarios, **informe a su médico inmediatamente.**

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Xyrem**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco después de (CAD). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Tras la dilución en los vasos dosificadores, la preparación se debe utilizar dentro de las 24 horas posteriores.

Una vez abierto el frasco de Xyrem, cualquier contenido que no se haya usado en 90 días tras su apertura deberá ser desechado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Xyrem**

- El principio activo es oxibato de sodio. Cada ml contiene 500 mg de oxibato sódico.
- Los demás componentes son agua purificada, ácido málico e hidróxido de sodio.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Xyrem se presenta en un frasco de plástico de color ámbar de 240 ml que contiene 180 ml de solución oral, cerrado con un tapón a prueba de niños. El frasco tiene una lámina de sellado de plástico en la boca del mismo, debajo del tapón. Cada envase contiene un frasco, un adaptador al frasco a presión (PIBA), una jeringa graduada de plástico y dos vasos dosificadores con tapones a prueba de niños. Xyrem es una solución clara a ligeramente opalescente.

### **Titular de la autorización de comercialización**

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruselas, Bélgica

### **Responsable de la fabricación**

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

Su médico le tiene que haber entregado un paquete de información de Xyrem, que incluye un folleto sobre cómo tomar el medicamento, una hoja de información al paciente con las Preguntas Frecuentes y una tarjeta de alerta para el paciente.

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **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 99 20

#### **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

**Česká republika**

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

**Danmark**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**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**

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221(Somija)

**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

Puh/ Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Fecha de la última revisión de este prospecto (MM/AAAA)**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>