

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.

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 trastornos del sueño.

Posología

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 por noche, 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 sección 4.4).

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de oxibato de sodio en niños de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

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, los pacientes deben tratar de comer varias horas (2-3) antes de acostarse, momento en el que deben tomar la primera dosis de Xyrem. Los pacientes 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 déficit de succinato-semialdehído-deshidrogenasa.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Xyrem tiene potencial para inducir depresión respiratoria.

Depresión respiratoria y del sistema nervioso central (SNC)

Además, el oxibato de sodio tiene potencial para inducir depresión respiratoria. 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). Se deben valorar en los pacientes posibles signos de depresión respiratoria o del SNC. Deben tomarse precauciones especiales en pacientes con trastornos respiratorios subyacentes. Debido al mayor riesgo de apnea del sueño, los pacientes con un IMC \geq 40 kg/m², 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-hidroxi butirato (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 porfirigénica 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 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 enfermedad depresiva y/o intento de suicidio deberán ser supervisados vigilando especialmente la aparición de estos síntomas mientras reciben oxibato de sodio. El uso de Xyrem 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.

Ingesta de sodio

Los pacientes en tratamiento con oxibato de sodio recibirán una ingesta diaria adicional de sodio de entre 0,82 g (para una dosis de Xyrem de 4,5 g/día) a 1,6 g (dosis de Xyrem de 9 g/día). Se deberán considerar modificaciones dietéticas para reducir la ingesta de sodio en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o función renal comprometida (ver sección 4.2).

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, deberá vigilarse 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 puede deberse 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.

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 de equilibrio). 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 de equilibrio). 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, fenitoina 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_{max}. 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

No se conoce si el oxibato de sodio y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con oxibato de sodio.

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 1.000 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son 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.

La seguridad y eficacia 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. Además, se llevaron a cabo estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de interacción cruzada fármaco-fármaco con ibuprofeno, diclofenaco y valproato en sujetos sanos, que se resumen en la sección 4.5.

Además de las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos, se han notificado reacciones adversas en la experiencia post-comercialización. 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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), 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

No conocidas: deshidratación

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

No conocidas: ideación suicida, estado de ánimo eufórico.

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

No conocidas: convulsión

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo

Trastornos cardíacos

Frecuentes: palpitaciones

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea, ronquidos, congestión nasal

No conocidas: depresión respiratoria, apnea del sueño

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

No conocidas: boca seca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: hiperhidrosis, erupción

No conocidas: urticaria, angioedema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: enuresis nocturna, incontinencia urinaria

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.

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 [Anexo 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. 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.

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 de oxibato de sodio. 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.

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 1 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	Xyrem 4,5 - 9
Ensayo 2	EDS (MWT)	231	Arquitectura del sueño / ESS/CGI-c/ Siestas	8 semanas	Xyrem 6 – 9 Modafinilo200 -600 mg
Ensayo 3	Cataplejía	136	EDS (ESS)/CGI-c/ Siestas	4 semanas	Xyrem 3 - 9
Ensayo 4	Cataplejía	55	Ninguno	4 semanas	Xyrem 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 2 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 3 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 4 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 5 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 6 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.

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 (1er y 2º 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_{max}) 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_{max} media aumentó de 0,75 h a 2,0 h) y una reducción de la concentración plasmática máxima (C_{max}) - 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 tricarbólico (Krebs) y secundariamente por β-oxidación. La vía primaria implica una enzima citosólica ligada a NADP⁺, la GHB deshidrogenasa, que cataliza la conversión de oxibato de sodio a succinato semialdehído, que es biotransformado a ácido succínico por la succinato semialdehído 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 α-cetoglutarato. Una vía alternativa de biotransformación supone la β-oxidación vía 3,4-dihidroxi-butirato 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.

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

No se ha estudiado la farmacocinética del oxibato de sodio en pacientes menores de 18 años.

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 F₁ 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.

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: 40 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 que consta de un alojamiento de LDPE, una válvula silástica biomédica elastómera ETR, una válvula de retención de termopolímero de estireno, butadieno acrilonitrilo, y tubo de LDPE, 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 Ltd
208 Bath Road
Slough
Berkshire
SL1 3WE
Reino Unido

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:

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 Ltd
208 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 3WE
Reino Unido

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 informes periódicos de seguridad 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 educativo 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 cuatro componentes de este exhaustivo programa son:

- Lista de verificación para el Profesional Sanitario (por ej. formularios de iniciación del tratamiento): para recordar a los médicos que verifiquen las 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.

- Hoja de Información al Paciente con las preguntas frecuentes (para entregar al paciente): para dar a los pacientes respuestas a algunas preguntas que puedan tener sobre la toma de Xyrem.
- Manual de Cómo tomar Xyrem (para entregar al paciente): para dar a los pacientes información sobre el uso de Xyrem.
- Tarjeta de alerta para el paciente (para entregar al paciente): para recordar a los pacientes, a los médicos y/o farmacéuticos 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

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 40 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 Ltd
208 Bath Road
Slough
Berkshire
SL1 3WE.
Reino Unido

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)

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.

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 presenta un trastorno metabólico raro caracterizado por el déficit de succinato-semialdehído-deshidrogenasa;
- 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;
- 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 (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 preguntara si ha consumido cualquier droga antes de comenzar a tomar Xyrem y mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños y adolescentes.

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 y 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.

Toma de Xyrem con los alimentos, bebidas y 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.

No se sabe si Xyrem pasa a la leche materna. Las pacientes que tomen Xyrem deberán interrumpir la lactancia.

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.

Xyrem contiene sodio

Dado que Xyrem contiene sodio (que se encuentra en la sal de mesa), necesita vigilar la cantidad de sal que ingiere, ya que puede afectarle si anteriormente tuvo problemas de hipertensión, trastornos cardíacos o renales. Si toma cada noche 2 dosis de oxibato de sodio de 2,25 g cada una, estará ingiriendo 0,82 g de sodio, o si toma 2 dosis de 4,5 g de oxibato de sodio cada noche, estará ingiriendo 1,6 g de sodio. Debe moderar la ingesta de sal durante el tratamiento con Xyrem.

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.

La dosis inicial recomendada es 4,5 g/día, repartida en dos dosis iguales de 2,25 g/dosis cada una. Su médico podrá aumentar gradualmente su dosis hasta un máximo de 9 g/día repartidos en dos dosis de 4,5 g/dosis.

Tome Xyrem vía oral dos veces cada noche. Tome la primera dosis al ir acostarse y la segunda dosis de 2,5 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 dos - tres horas después de las comidas. Prepare ambas dosis antes de acostarse. Tome las dosis dentro de las 24 horas posteriores a su preparación.

Si está tomando valproato junto con Xyrem, su médico le ajustará la dosis de Xyrem. La dosis inicial recomendada de Xyrem cuando se utiliza junto con valproato es de 3,6 g/día, dividida en dos dosis iguales de 1,8 g. Tome la primera dosis cuando se vaya a acostar y la segunda dosis de 2,5 a 4 horas después.

Si tiene problemas de riñón, debe tener en cuenta las recomendaciones dietéticas para reducir la ingesta de sodio.

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 sígalas paso a paso.

Para ayudarle, el envase de Xyrem contiene 1 frasco de medicamento, una jeringa graduada y dos vasos dosificadores con tapones de seguridad a prueba de niños.

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.

2. A continuación, inserte la punta de la jeringa graduada en el centro de la apertura del frasco y haga presión firmemente (Ver Figura 1).

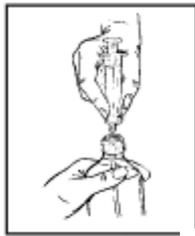


Figure 1

3. 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 (Ver Figura 2).



Figure 2

4. Quite la jeringa del centro de la apertura del frasco. Vacíe el medicamento de la jeringa en uno de los vasos dosificadores proporcionados empujando el émbolo (Ver Figura 3). 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).

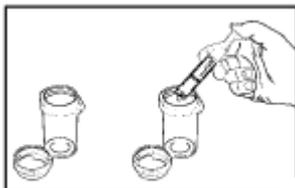


Figure 3

5. Ponga los tapones de los vasos dosificadores y gire cada tapón en el sentido de las agujas del reloj (a la derecha) hasta sentir el click y ciérrelo en la posición a prueba de niños. (Ver Figura 4). Aclare la jeringa con agua.



Figure 4

6. Coloque su segunda dosis cerca de su cama justo antes ir a dormir. 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. 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.

7. Cuando se despierte entre 2,5 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 debiera

Los síntomas de sobredosis por 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. Si usted toma más Xyrem del que debiera, 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 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. Informe a su médico si tiene alguno de los efectos adversos siguientes.

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):

Trastornos del sueño incluyendo insomnio, visión borrosa, palpitaciones, vómitos, dolor de estómago, diarrea, anorexia, disminución del apetito, pérdida de peso, debilidad, sueños anormales, cansancio, sensación de embriaguez, parálisis del sueño, somnolencia, temblores, confusión/desorientación, pesadillas, sonambulismo, pérdidas nocturnas de orina, sudoración, depresión, calambres musculares, hinchazón, caídas, dolor de articulaciones, dolor de espalda, excesiva somnolencia durante el día, trastornos de equilibrio, trastornos de atención, alteraciones de la sensibilidad particularmente del tacto, sensación táctil anormal, sedación, alteración en el gusto, ansiedad, dificultad para quedarse dormido a medianoche, nerviosismo, sensación de mareo (vértigo), incontinencia urinaria, dificultad de la respiración, ronquidos, congestión de la nariz, erupción cutánea, inflamación de los senos nasales, inflamación de la nariz y de la garganta, aumento de la presión sanguínea.

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

Psicosis (un trastorno mental que puede producir alucinaciones, discurso incoherente, o comportamiento desorganizado o agitado), paranoia, pensamiento anormal, alucinaciones, agitación, intento de suicidio, dificultad para conciliar el sueño, piernas inquietas, amnesia (pérdidas de memoria), mioclonías (contracciones musculares involuntarias), pérdidas involuntarias de heces, alergia.

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

Convulsión, frecuencia o profundidad respiratoria disminuida, urticaria, pensamientos suicidas, interrupciones breves de la respiración durante la noche, estado de ánimo eufórico, boca seca, hinchazón de la cara (angioedema), deshidratación.

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 Anexo 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 40 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 y responsable de la fabricación

UCB Pharma Ltd, 208 Batch Road, Slough, Berkshire, SL1 3WE, Reino Unido.

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

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 10 234 6800 (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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800 (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 (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

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 10 234 6800 (Somija)

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/ Tel: + 358 10 234 6800

Sverige

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

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : +44 / (0)1753 534 655

Fecha de la última revisión de este prospecto:**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/>

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el Informe de Evaluación del Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para oxibato de sodio, las conclusiones científicas del Comité de Medicamento de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Durante el periodo de notificación el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) de Xyrem ha revisado y ha confirmado dos señales (angioedema y boca seca) por lo que ha propuesto alinear la Información para el producto (IP) en línea con esta información.

El CHMP en 2008 solicitó poner bajo especial vigilancia “hinchazón de la cara”. Una búsqueda en la base de datos de seguridad del TAC con la consulta normalizada con MedDRA (SMQ) angioedema obtuvo 1965 casos para el término menos específico y 601 para el más específico. Se analizaron en detalle los casos con un inicio temprano médicamente confirmados y no se pudo excluir la implicación del oxibato de sodio, en particular se describió una retirada positiva en 8 casos y una re-exposición en dos casos que podían sugerir una reacción alérgica con manifestaciones como edema en cara, ojos y boca.

“Boca seca” ha estado bajo especial vigilancia desde 2007, y una búsqueda en la base de datos de seguridad del TAC con los términos preferentes: boca seca, labio seco y sed obtuvo 601 casos. La revisión de los casos con un corto tiempo de inicio médicamente confirmados reveló la presencia de factores de confusión, principalmente medicación concomitante, sin embargo su contribución al evento no se pudo valorar debido a la falta de información. Cabe mencionar que la medicación concomitante más frecuentemente utilizada para el tratamiento de la narcolepsia se sabe que induce boca seca. En vista de todo esto y en ausencia de evidencia de que tal efecto pueda estar relacionado o sea una manifestación de la enfermedad subyacente, esta señal se consideró confirmada.

Estos dos riesgos también han sido considerados importantes por Natrija oksibutirats Kalceks.

Por tanto, en vista de los datos disponibles para el oxibato de sodio, el PRAC considera que estos cambios en la información del producto están justificados.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para oxibato de sodio, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen oxibato de sodio es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la Autorización de Comercialización.