

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xyrem 500 mg/ml solução oral

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml de solução contém 500 mg de oxibato de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução oral.

A solução oral é límpida a ligeiramente opalescente.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento da narcolepsia com cataplexia em doentes adultos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado e mantido sob a monitorização de um médico experiente no tratamento de alterações do sono.

#### Posologia

A dose inicial recomendada é de 4,5 g de oxibato de sódio/dia dividida em duas doses iguais de 2,25 g/dose. A dose deve ser titulada em relação ao efeito com base na eficácia e tolerância (ver secção 4.4) até um máximo de 9 g/dia dividida em duas doses iguais de 4,5 g/dose, ajustando acima ou abaixo em incrementos de dose de 1,5 g/dia (i.e. 0,75 g/dose). É recomendado um período mínimo de uma a duas semanas entre os incrementos de dose. Não deve ser excedida uma dose de 9 g/dia, devido à possível ocorrência de sintomas graves a doses iguais ou superiores a 18 g/dia (ver secção 4.4).

Não devem ser administradas doses únicas de 4,5 g, exceto se o doente foi titulado previamente até aquela dose.

Recomenda-se uma redução de 20% da dose de oxibato de sódio se oxibato e valproato de sódio forem administrados concomitantemente (ver secção 4.5). A dose inicial recomendada para o oxibato de sódio, quando administrado concomitantemente com valproato, é de 3,6 g por noite, administrados por via oral, em duas doses igualmente divididas, de aproximadamente 1,8 g. Se administrados concomitantemente, a resposta e tolerância do doente devem ser monitorizadas e a dose deve ser ajustada em conformidade (ver secção 4.4).

#### Descontinuação de Xyrem

Os efeitos da descontinuação de oxibato de sódio não foram avaliados sistematicamente, em ensaios clínicos controlados (ver secção 4.4).

Se o doente interrompeu o tratamento com este medicamento durante um período superior a 14 dias consecutivos, deve recomeçar-se a titulação a partir da dose mais reduzida.

#### Populações especiais

### *Idosos*

Nos doentes idosos devem ser cuidadosamente monitorizadas as alterações da função motora e/ou cognitiva durante o tratamento com oxibato de sódio (ver secção 4.4).

### *Compromisso hepático*

A dose inicial em todos os doentes com compromisso hepático deve ser metade da dose habitual recomendada e a resposta aos aumentos de dose deve ser monitorizada rigorosamente (ver secção 4.4).

### *Compromisso renal*

Todos os doentes com compromisso renal devem considerar uma recomendação dietética para reduzir a ingestão de sal (ver secção 4.4).

### População pediátrica

A segurança e eficácia do oxibato de sódio em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Xyrem deve ser administrado por via oral antes de deitar e novamente mais tarde, após 2,5 a 4 horas. É recomendado que ambas as tomas de Xyrem sejam preparadas ao mesmo tempo antes de deitar. Xyrem é fornecido juntamente com uma seringa de medição graduada e dois copos doseadores de 90 ml com cápsula de fecho resistente à abertura pelas crianças. Cada dose medida de Xyrem deve ser introduzida no copo doseador e diluída em 60 ml de água antes da administração. Dado que os alimentos reduzem significativamente a biodisponibilidade do oxibato de sódio, os doentes devem comer, pelo menos algumas horas (2-3), antes de tomar a primeira dose de Xyrem ao deitar. Os doentes devem cumprir um horário fixo em relação às refeições para administração de Xyrem. As doses devem ser tomadas no prazo de 24 horas após a preparação ou então devem ser rejeitadas.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com depressão *major*.

Doentes com deficiência de semi-aldeído succínico desidrogenase.

Doentes que estejam a ser tratados com opióides ou barbitúricos.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### **Xyrem tem potencial para induzir depressão respiratória**

#### Depressão respiratória e do SNC

O oxibato de sódio também tem potencial para induzir depressão respiratória. Foram observados episódios de apneia do sono e depressão respiratória num indivíduo saudável, após administração única, em jejum, de 4,5 g (duas vezes a dose inicial recomendada). Os doentes devem ser questionados relativamente a sinais de depressão respiratória ou do Sistema Nervoso Central (SNC). Deve ser tomada precaução especial em doentes com patologia respiratória subjacente. Devido a um risco superior de apneia do sono, indivíduos com Índice de Massa Corporal  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> devem ser vigiados de perto durante a toma de oxibato de sódio.

Aproximadamente 80% dos doentes que receberam oxibato de sódio durante os ensaios clínicos mantiveram o uso de estimuladores do SNC. Não é conhecido se isto afeta a função respiratória durante a noite. Antes de aumentar a dose de oxibato de sódio (ver secção 4.2), os médicos devem

estar conscientes de que pode ocorrer apneia do sono num número de doentes que pode atingir os 50% do total de doentes com narcolepsia.

- *Benzodiazepinas*

A utilização concomitante de benzodiazepinas e oxibato de sódio deve ser evitada, dada a possibilidade de aumento do risco de depressão respiratória.

- *Álcool e depressores do SNC*

O uso concomitante de álcool ou outro medicamento depressor do SNC, com oxibato de sódio, pode resultar numa potenciação dos efeitos depressores do oxibato de sódio sobre o SNC, assim como aumento do risco de depressão respiratória. Por este motivo, os doentes devem ser advertidos contra a ingestão de álcool concomitantemente com o oxibato de sódio.

- *Inibidores da gamahidroxibutirato (GHB) desidrogenase*

Dado que foram observadas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas quando oxibato de sódio é coadministrado com valproato, recomenda-se precaução nos doentes tratados concomitantemente com valproato e outros inibidores da GHB desidrogenase (ver secção 4.5). Se administrados concomitantemente, deve ser avaliada a necessidade de ajuste da dose (ver secção 4.2). Além disso, a resposta e tolerância devem ser cuidadosamente monitorizadas e a dose deve ser ajustada em conformidade.

- *Topiramato*

Foram observados casos clínicos de coma e concentrações plasmáticas aumentadas de GHB após a coadministração de oxibato de sódio com topiramato. Por este motivo, os doentes devem ser avisados sobre o uso concomitante de topiramato com o oxibato de sódio (secção 4.5).

#### Potencial para abuso e dependência

A substância ativa de Xyrem é o oxibato de sódio, o qual é, tal como o sal sódico do gama hidroxibutirato (GHB), uma substância ativa depressora do SNC, bem conhecida pelo seu potencial para abuso. Antes do tratamento, os médicos devem avaliar os antecedentes ou a suscetibilidade dos doentes para o abuso de substâncias. Os doentes devem ser monitorizados por rotina e no caso de suspeita de abuso, o tratamento com oxibato de sódio deve ser descontinuado.

Foram notificados casos de dependência após o uso ilícito de GHB em doses repetidas frequentes (18 a 250 g/dia), superiores ao intervalo das doses terapêuticas. Apesar de não haver evidência clara do aparecimento de dependência em doentes que tomam oxibato de sódio em doses terapêuticas, esta possibilidade não pode ser excluída.

#### Doentes com porfiria

O oxibato de sódio não é considerado seguro em doentes com porfiria, dado ter demonstrado ser porfirigénico em animais ou sistemas *in vitro*.

#### Acontecimentos neuropsiquiátricos

Os doentes podem ficar confusos durante o tratamento com o oxibato de sódio. Se isto ocorrer, deve ser feita uma avaliação completa e considerada intervenção apropriada, numa base individual. Outros acontecimentos neuropsiquiátricos incluem ansiedade, psicose, paranoia, alucinações e agitação. O aparecimento de perturbações do pensamento incluindo pensamentos de cometer atos violentos (incluindo fazer mal a terceiros) e/ou comportamento anómalo, enquanto os doentes são tratados com oxibato de sódio, requer avaliação cuidadosa e imediata.

O aparecimento de depressão quando os doentes são tratados com oxibato de sódio requer avaliação cuidadosa e imediata. Os doentes com uma história clínica de doença depressiva e/ou tentativa de suicídio devem ser especialmente e cuidadosamente monitorizados para deteção do aparecimento de sintomas depressivos, enquanto estão medicados com oxibato de sódio. A utilização de Xyrem está contraindicada em casos de depressão *major* (secção 4.3).

Se o doente relatar incontinência urinária ou fecal durante a terapêutica com oxibato de sódio, o médico deve considerar o início de uma investigação para determinar etiologias subjacentes.

Nos ensaios clínicos foi notificado sonambulismo em doentes tratados com oxibato de sódio. Não é claro se alguns ou todos estes episódios correspondem a sonambulismo verdadeiro (uma parasómnia que ocorre durante a fase não-REM do sono) ou a qualquer outra perturbação médica específica. O risco de lesão ou auto-mutilação deve ser tomado em consideração em qualquer doente com sonambulismo. Por esta razão, os episódios de sonambulismo devem ser totalmente avaliados e consideradas intervenções adequadas.

#### Ingestão de sódio

Os doentes que tomam oxibato de sódio terão uma ingestão diária de sódio que varia entre 0,82 g (para uma dose de Xyrem de 4,5 g/dia) e 1,6 g (para uma dose de Xyrem de 9 g/dia). Em doentes com insuficiência cardíaca, hipertensão ou função renal comprometida deve ser cuidadosamente considerada uma recomendação dietética para reduzir a ingestão de sódio (ver secção 4.2).

#### Idosos

A experiência com oxibato de sódio em idosos é muito limitada. Por este motivo, os doentes idosos devem ser rigorosamente monitorizados para verificação da função motora e/ou cognitiva durante o tratamento com oxibato de sódio.

#### Doentes epiléticos

Foram observadas convulsões em doentes tratados com oxibato de sódio. Em doentes com epilepsia, a segurança e eficácia do oxibato de sódio não foram estabelecidas, não sendo por isso recomendado o seu uso.

#### Efeito rebound e síndrome de privação

Os efeitos da descontinuação do oxibato de sódio não foram sistematicamente avaliados, em ensaios clínicos controlados. Em alguns doentes, a cataplexia pode recorrer com uma frequência mais elevada, após cessação da terapêutica com oxibato de sódio, contudo, isto pode ficar a dever-se à normal variabilidade da doença. Apesar da experiência dos ensaios clínicos com o oxibato de sódio nos doentes com cataplexia/narcolepsia não mostrar evidência clara de síndrome de privação, em casos raros, foram observados acontecimentos tais como insónia, cefaleia, ansiedade, tonturas, perturbações do sono, sonolência, alucinações e perturbações psicóticas, após descontinuação do gama hidroxibutirato (GHB).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O uso simultâneo de álcool com oxibato de sódio pode resultar na potenciação dos efeitos depressores do oxibato de sódio sobre o sistema nervoso central. Os doentes devem ser advertidos contra a ingestão de quaisquer bebidas alcoólicas, concomitantemente com o oxibato de sódio.

O oxibato de sódio não deve ser utilizado em associação com sedativos hipnóticos ou outros agentes depressores do SNC.

#### *Sedativos hipnóticos*

Estudos de interação medicamentosa em adultos saudáveis com oxibato de sódio (dose única de 2,25 g) e lorazepam (dose única de 2 mg) e tartarato de zolpidem (dose única de 5 mg) não evidenciaram interações farmacocinéticas. Foi observado um aumento de sono após administração concomitante de oxibato de sódio (2,25 g) e lorazepam (2 mg). A interação farmacodinâmica com zolpidem não foi avaliada. Quando são associadas doses superiores até 9 g/dia de oxibato de sódio com doses superiores de hipnóticos (dentro do intervalo de dose recomendada) não podem ser excluídas interações farmacodinâmicas associadas a sintomas de depressão do SNC e/ou respiratória (ver secção 4.3).

#### *Tramadol*

Um estudo de interação medicamentosa em adultos saudáveis com oxibato de sódio (dose única de 2,25 g) e tramadol (dose única de 100 mg) não evidenciou interações farmacocinéticas/farmacodinâmicas. Quando são combinadas doses superiores até 9 g/dia de oxibato de sódio com doses superiores de opióides (dentro do intervalo de dose recomendada), não podem ser excluídas interações farmacodinâmicas associadas a sintomas de depressão do SNC e/ou respiratória (ver secção 4.3).

#### *Antidepressivos*

Um estudo de interação medicamentosa em adultos saudáveis não evidenciou interações farmacocinéticas entre oxibato de sódio (dose única de 2,25 g) e os antidepressivos cloridrato de protriptilina (dose única de 10 mg) e duloxetina (60 mg em estado estacionário). Não foram observados efeitos adicionais no sono aquando da comparação de doses únicas de oxibato de sódio apenas (2,25 g) e oxibato de sódio (2,25 g) em associação com duloxetina (60 mg em estado estacionário). Antidepressivos têm sido utilizados no tratamento da cataplexia. Não pode ser excluído um possível efeito aditivo de antidepressivos e oxibato de sódio. A taxa de reações adversas aumentou quando o oxibato de sódio é coadministrado com antidepressivos tricíclicos.

#### *Modafinil*

Um estudo de interação medicamentosa em adultos saudáveis não evidenciou interação farmacocinética entre oxibato de sódio (dose única de 4,5 g) e modafinil (dose única de 200 mg). Oxibato de sódio tem sido administrado concomitante com substâncias estimulantes do SNC em aproximadamente 80% dos doentes em ensaios clínicos na narcolepsia. Desconhece-se o efeito na respiração durante a noite.

#### *Omeprazol*

A coadministração de omeprazol não tem efeito clinicamente significativo na farmacocinética do oxibato de sódio. Assim, a dose do oxibato de sódio não requer ajuste, quando este é administrado concomitantemente com inibidores da bomba de prótons.

#### *Ibuprofeno*

Estudos de interação em adultos saudáveis demonstraram que não existe interação farmacocinética entre oxibato de sódio e ibuprofeno.

#### *Diclofenac*

Estudos de interação em doentes saudáveis demonstraram que não existe interação farmacocinética entre oxibato de sódio e diclofenac. A coadministração de oxibato de sódio e diclofenac em voluntários saudáveis reduziu o compromisso da atenção resultante da administração de Xyrem isoladamente, conforme testes psicométricos.

#### *Inibidores da GHB desidrogenase*

Dado que o oxibato de sódio é metabolizado pela GHB desidrogenase, há um risco potencial de interação com medicamentos que estimulem ou inibam esta enzima (p.e. valproato, fenitoína ou etossuximida) (ver secção 4.4).

A coadministração de oxibato de sódio (6 g por dia) com valproato (1250 mg por dia) resultou num aumento da exposição sistémica ao oxibato de sódio de aproximadamente 25% e sem alterações significativas na  $C_{max}$ . Não foram observados efeitos na farmacocinética do valproato. Os efeitos farmacodinâmicos resultantes, incluindo aumento do compromisso das funções cognitivas e sonolência, foram maiores com a coadministração do que os observados com o fármaco isolado. Se administrados concomitantemente, a resposta e tolerância do doente devem ser monitorizadas e a dose deve ser ajustada em conformidade (ver secção 4.2).

#### *Topiramato*

Não podem ser excluídas possíveis interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas quando o oxibato de sódio é administrado concomitantemente com o topiramato, dado terem sido observados casos

clínicos de coma e concentrações aumentadas de GHB num doente tratado concomitantemente com oxibato de sódio e topiramato (secção 4.4).

Estudos *in vitro* com culturas de microssomas hepáticos humanos indicam que o oxibato de sódio não inibe significativamente as atividades das isoenzimas humanas (ver secção 5.2).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Estudos em modelos animais não demonstraram potencial teratogénico, mas foi observada embriofetalidade em estudos no rato e no coelho (ver secção 5.3).

Dados obtidos a partir de um número limitado de grávidas expostas durante o primeiro trimestre da gravidez indicaram um possível aumento do risco de abortos espontâneos. Até à data não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Dados limitados obtidos de doentes grávidas durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez não indicam malformações ou toxicidade fetal/neonatal.

O oxibato de sódio não é recomendado durante a gravidez.

##### Amamentação

O oxibato de sódio e / ou seus metabolitos são excretados no leite materno. Foram observadas mudanças nos padrões de sono em lactentes amamentados por mães expostas, o que pode ser consistente com os efeitos do oxibato de sódio no sistema nervoso. O oxibato de sódio não deve ser usado durante a amamentação.

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis acerca do efeito do oxibato de sódio na fertilidade. Estudos realizados em ratos machos e fêmeas com doses de GHB até 1.000 mg/kg/dia não evidenciaram efeitos adversos sobre a fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O oxibato de sódio tem uma influência importante na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Durante um período mínimo de 6 horas após a administração de oxibato de sódio, os doentes não devem executar atividades que exijam um estado de alerta mental completo ou coordenação motora, tais como conduzir e utilizar máquinas.

Quando os doentes tomam oxibato de sódio pela primeira vez, até saberem se este medicamento ainda terá algum efeito sobre eles no dia seguinte, deverão ter extremo cuidado enquanto conduzem um carro, utilizam máquinas pesadas, ou realizam qualquer outra tarefa que possa ser perigosa e exija alerta mental completo.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas são tonturas, náuseas e cefaleias, todas ocorrendo em cerca de 10% a 20% dos doentes. As reações adversas mais graves são tentativa de suicídio, psicose, depressão respiratória e convulsão.

A segurança e eficácia do oxibato de sódio no tratamento dos sintomas de narcolepsia foram estabelecidas em quatro ensaios clínicos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo, de grupo paralelo em doentes com narcolepsia com cataplexia, exceto para um dos ensaios no qual a cataplexia não foi requisito para inclusão. Foram realizados dois estudos de Fase 3 e um de Fase 2 com dupla ocultação, de grupo paralelo, controlados por placebo para avaliar a indicação do oxibato de sódio na fibromialgia. Além disso, foram também realizados estudos cruzados

de interação entre fármacos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo, com ibuprofeno, diclofenac e valproato em indivíduos saudáveis e que se encontram resumidos na secção 4.5.

Para além das reações adversas notificadas durante estudos clínicos, foram também notificadas reações adversas no período pós-comercialização. Nem sempre é possível estimar fiavelmente a frequência da sua incidência na população a ser tratada.

#### Resumo tabulado das reações adversas

Os efeitos indesejáveis encontram-se descritos de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos do MedDRA.

Estimativa de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muito raros  $< 1/10\ 000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas estão listadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### Infeções e infestações

*Frequentes:* nasofaringite, sinusite

#### Doenças do sistema imunitário

*Pouco frequentes:* hipersensibilidade

#### Doenças do metabolismo e da nutrição

*Frequentes:* anorexia, diminuição do apetite

*Desconhecido:* desidratação, aumento do apetite

#### Perturbações do foro psiquiátrico

*Frequentes:* depressão, cataplexia, ansiedade, sonhos anómalos, estado de confusão, desorientação, pesadelos, sonambulismo, perturbações do sono, insónia, insónia intermédia, nervosismo

*Pouco frequentes:* tentativa de suicídio, psicose, paranoia, alucinações, pensamentos anómalos, agitação, insónia inicial

*Desconhecido:* ideação suicida, ideação homicida, agressividade, humor eufórico, distúrbio alimentar relacionado com o sono, ataque de pânico, mania/doença bipolar, delírio, bruxismo, irritabilidade e aumento da libido

#### Doenças do sistema nervoso

*Muito frequentes:* tonturas, cefaleia

*Frequentes:* paralisia do sono, sonolência, tremor, perturbações do equilíbrio, distúrbios na atenção, hipostesia, parestesia, sedação, disgeusia

*Pouco frequentes:* mioclonia, amnésia, síndrome das pernas inquietas

*Desconhecido:* convulsão, perda de consciência, discinesia

#### Afeções oculares

*Frequentes:* visão turva

#### Afeções do ouvido e do labirinto

*Frequentes:* vertigens

*Desconhecido:* acufenos

#### Cardiopatias

*Frequentes:* palpitações

#### Vasculopatias



*Frequentes:* hipertensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

*Frequentes:* dispneia, roncopia, congestão nasal

*Desconhecido:* depressão respiratória, apneia do sono

Doenças gastrointestinais

*Muito frequentes:* náusea (a frequência das náuseas é mais elevada em mulheres do que em homens)

*Frequentes:* vômitos, diarreia, dor abdominal superior

*Pouco frequentes:* incontinência fecal

*Desconhecido:* boca seca

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

*Frequentes:* hiperhidrose, erupção cutânea

*Desconhecido:* urticária, angioedema, seborreia

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

*Frequentes:* artralgia, espasmos musculares, dor de costas

Doenças renais e urinárias

*Frequentes:* enurese noturna, incontinência urinária

*Desconhecido:* polaquiúria/urgência miccional, noctúria

Perturbações gerais e alterações no local de administração

*Frequentes:* astenia, fadiga, sensação de embriaguez, edema periférico

Exames complementares de diagnóstico

*Frequentes:* aumento da pressão arterial, diminuição do peso

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

*Frequentes:* quedas

Descrição de reações adversas selecionadas

Em alguns doentes, a cataplexia pode recorrer com uma frequência mais elevada, após cessação da terapêutica com oxibato de sódio, contudo, isto pode ficar a dever-se à normal variabilidade da doença. Apesar da experiência dos ensaios clínicos com o oxibato de sódio em doentes com cataplexia/narcolepsia não mostrar evidência clara de síndrome de privação, em casos raros, foram observadas reações adversas tais como insónia, cefaleia, ansiedade, tonturas, perturbações do sono, sonolência, alucinações e perturbações psicóticas, após descontinuação do gama hidroxibutirato (GHB).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

## **4.9 Sobredosagem**

A informação relativa aos sinais e sintomas associados a uma sobredosagem com oxibato de sódio é limitada. A maior parte dos dados deriva da utilização ilícita do GHB. O oxibato de sódio é o sal sódico do GHB. Foram observados efeitos associados com a síndrome de privação, fora das doses terapêuticas.

Sintomas

Os doentes revelaram vários graus de consciência deprimida, que podem flutuar rapidamente entre um estado confusional, agitado combativo e a ataxia e o coma. Podem ser observadas emese (mesmo com consciência comprometida), diaforese, cefaleia e capacidades psicomotoras deficientes. Foi reportada visão desfocada. Em doses mais elevadas, foi observado um estado de coma mais profundo. Foram reportadas convulsões mioclônicas e tônico-clônicas. Há relatos de compromisso da frequência e amplitude dos movimentos respiratórios e de depressão respiratória grave com risco de vida, que exijam intubação e ventilação assistida. Foram observadas respiração de Cheyne-Stokes e apneia do sono. O estado de inconsciência pode ser acompanhado por bradicardia e hipotermia, bem como por hipotonia muscular, mas os reflexos tendinosos permanecem intactos. A bradicardia regrediu com a administração intravenosa de atropina.

### Tratamento

Pode ser considerada a drenagem gástrica se houver suspeita de ingestão de outros produtos. Dado que pode ocorrer emese durante uma fase de inconsciência, devem ser garantidos o posicionamento adequado (posição de decúbito lateral esquerdo) e a proteção das vias aéreas, por meio de intubação. Apesar do reflexo de vômito poder estar abolido nos doentes em coma profundo, mesmo os doentes inconscientes podem tornar-se reativos à intubação, devendo ser considerada indução sequencial rápida (sem o uso de sedativos).

Não pode ser esperada reversão dos efeitos depressores centrais do oxibato de sódio, pela administração de flumazenilo. Não existem evidências suficientes para recomendar o uso de naloxona no tratamento da sobredosagem com gama hidroxibutirato (GHB). O uso de hemodiálise e outras formas de remoção extracorporal de medicamentos, não foram estudadas na sobredosagem por oxibato de sódio. Contudo, devido ao rápido metabolismo do oxibato de sódio, estas medidas não são garantidas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos do sistema nervoso, código ATC: N07XX04 Ácido hidroxibutírico.

O oxibato de sódio é um depressor do sistema nervoso central que reduz a sonolência excessiva durante o dia e a cataplexia em doentes com narcolepsia e modifica a arquitetura do sono reduzindo a fragmentação do sono noturno. O mecanismo preciso pelo qual o oxibato de sódio produz o seu efeito é desconhecido, contudo pensa-se que o oxibato de sódio atua pela promoção das ondas de sono lentas (delta) e por consolidar o tempo de sono noturno. O oxibato de sódio, administrado antes do sono noturno, aumenta as Fases 3 e 4 do sono e aumenta a latência de sono, enquanto reduz a frequência dos períodos de sono REM (SOREMPs). Podem estar envolvidos outros mecanismos, os quais ainda têm de ser elucidados. Na base de dados dos ensaios clínicos, mais de 80% dos doentes mantiveram uso simultâneo de estimuladores.

A efetividade do oxibato de sódio para o tratamento dos sintomas de narcolepsia foi estabelecida em quatro ensaios multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, de grupos paralelos (Ensaio 1, 2, 3 e 4), em doentes com narcolepsia com cataplexia, exceto para o ensaio 2 onde a cataplexia não era critério de inclusão. A utilização concomitante de estimuladores foi permitida em todos os ensaios (exceto na fase de tratamento ativo do Ensaio 2); os antidepressivos foram interrompidos antes do tratamento ativo em todos os ensaios com exceção do Ensaio 2. Em cada ensaio, a dose diária foi dividida em duas doses iguais. Em cada noite, a primeira dose era administrada ao deitar e a segunda dose era administrada 2,5 a 4 horas mais tarde.

**Tabela 1 Resumo dos ensaios clínicos realizados com oxibato de sódio para o tratamento da narcolepsia**

Ensaio	Eficácia Primária	N	Eficácia Secundária	Duração	Tratamento ativo e Dose (g/d)
Ensaio 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Arquitetura do Sono/Cataplexia/Sono Leve/FOSQ	8 semanas	Xyrem 4,5 - 9
Ensaio 2	EDS (MWT)	231	Arquitetura do Sono/ESS/CGIc/Sono Leve	8 semanas	Xyrem 6 - 9 Modafinil 200-600 mg
Ensaio 3	Cataplexia	136	EDS (ESS)/CGIc/Sono Leve	4 semanas	Xyrem 3 - 9
Ensaio 4	Cataplexia	55	Nenhum	4 semanas	Xyrem 3 - 9

EDS – Hipersonolência diurna; ESS – Escala de Sonolência Epworth; MWT – Teste de Manutenção da Vigília; Naps – Número de períodos de sono que ocorreram inadvertidamente durante o dia; CGIc – Percepção Clínica Global da Mudança; FOSQ – Questionário de Resultados Funcionais do Sono

O ensaio 1 envolveu 246 doentes com narcolepsia e englobou um período de 1 semana de titulação crescente. As variáveis primárias de eficácia foram as mudanças na hipersonolência diurna de acordo com a medição pela Escala de Sonolência Epworth (ESS), e a mudança da gravidade global dos sintomas de narcolepsia do doente, tal como avaliado pelo investigador através da medição da Percepção Clínica Global da Mudança (CGI-c).

**Tabela 2 Resumo da ESS no Ensaio 1**

Escala de Sonolência Epworth (ESS; intervalo 0-24)				
Grupo de Dose [g/d (n)]	Início do Estudo	Final do Estudo	Mediana da Variação desde o Início do Estudo	Variação desde o Início do Estudo Comparativamente com o Placebo (valor de 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

**Tabela 3 Resumo da CGI-c no Ensaio 1**

Percepções Clínicas Globais da Mudança (CGI-c)		
Grupo de Dose [g/d (n)]	Doentes que responderam à terapêutica* N (%)	Variação desde o Início do Estudo Comparativamente com o Placebo (valor de 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

\* Na análise dos dados CGI-c foram considerados como doentes que responderam à terapêutica os que apresentaram melhorias muito significativas ou melhorias significativas.

O Ensaio 2 comparou os efeitos da administração oral do oxibato de sódio, modafinil e oxibato de sódio + modafinil, com placebo no tratamento da sonolência diurna associada à narcolepsia. Durante um período de 8 semanas em dupla ocultação, os doentes tomaram modafinil na dose estabelecida ou

o equivalente em placebo. O oxibato de sódio ou a dose equivalente de placebo foi de 6 g/dia durante as primeiras 4 semanas e foi aumentada para 9 g/dia durante as 4 semanas seguintes. A medida de eficácia primária foi a hipersonolência diurna, tal como medida pela resposta objetiva no MWT.

**Tabela 4 Resumo do MWT no Ensaio 2**

<b>ENSAIO 2</b>				
Grupo de Dose	Início do Estudo	Final do Estudo	Média da Variação desde o Início do Estudo	Resultado no Final do Estudo Comparativamente ao Placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Oxibato de Sódio (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Oxibato de Sódio + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

O Ensaio 3 envolveu 136 doentes narcolépticos, com cataplexia moderada a grave (média de 21 crises catapléticas por semana), no início do estudo. A variável de eficácia primária neste ensaio foi a frequência das crises de cataplexia.

**Table 5 Resumo dos resultados do Ensaio 3**

Dosagem	Número de Indivíduos	Crises de Cataplexia		
		Início do Estudo	Mediana da Variação desde o Início do Estudo	Variação desde o Início do Estudo Comparativamente com o Placebo (valor de p)
Ensaio 3				
Mediana de crises/semana				
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/dia	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/dia	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/dia	33	23,5	-16	0,0008

O Ensaio 4 envolveu 55 doentes narcolépticos, que estiveram sob tratamento em fase aberta, com oxibato de sódio, durante 7 a 44 meses. Os doentes foram aleatorizados para continuar o tratamento com o oxibato de sódio, na sua dose estável, ou para placebo. O ensaio 4 foi desenhado especificamente para avaliar a eficácia continuada do oxibato de sódio após uso prolongado. A variável de eficácia primária neste ensaio clínico foi a frequência das crises catapléticas.

**Tabela 6 Resumo dos resultados do Ensaio 4**

Grupo de Tratamento	Número de Indivíduos	Crises de Cataplexia		
		Início do Estudo	Mediana da Variação desde o Início do Estudo	Variação desde o Início do Estudo Comparativamente com o Placebo (valor de p)
Ensaio 4				
Mediana de crises/duas semanas				
Placebo	29	4,0	21,0	-
Oxibato de sódio	26	1,9	0	p <0,001

No Ensaio 4, a resposta foi numericamente semelhante para os doentes tratados com doses entre 6 e 9 g/dia, mas não se observou efeito nos doentes tratados com doses inferiores a 6 g/dia.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O oxibato de sódio é rápida e quase completamente absorvido após administração oral; a absorção é retardada e diminuída por uma refeição rica em lipídios. É eliminado principalmente por metabolização com uma semi-vida de 0,5 a 1 hora. A farmacocinética é não linear com a área sob a curva da concentração plasmática (AUC) versus tempo, aumentando 3,8 vezes, à medida que a dose é aumentada de 4,5 para 9 g. A farmacocinética não é alterada com doses repetidas.

### Absorção

O oxibato de sódio é rapidamente absorvido após administração oral com uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 88%. As concentrações plasmáticas máximas médias (1<sup>o</sup> e 2<sup>o</sup> picos), após administração de uma dose diária de 9 g, dividida em duas doses equivalentes, administradas com quatro horas de intervalo, foram de 78 e 142 µg/ml, respetivamente. O tempo médio para alcançar a concentração máxima (T<sub>máx</sub>) variou de 0,5 a 2 horas, em oito estudos farmacocinéticos. Após administração oral, os níveis plasmáticos de oxibato de sódio aumentam mais do que proporcionalmente, com aumentos de dose. Não foram estudadas doses únicas superiores a 4,5 g. A administração de oxibato de sódio imediatamente após uma refeição com um teor lipídico elevado, resultou numa redução da absorção (T<sub>máx</sub> médio aumentou de 0,75 h para 2 h) e numa redução média do nível plasmático máximo (C<sub>máx</sub>) de 58% e da exposição sistémica (AUC), de 37%.

### Distribuição

O oxibato de sódio é um composto hidrofílico com um volume de distribuição aparente médio de 190-384 ml/kg. Para concentrações de oxibato de sódio variando entre os 3 e os 300 µg/ml, menos de 1% liga-se às proteínas plasmáticas.

### Biotransformação

Estudos em animais indicam que a metabolização é a principal via de eliminação do oxibato de sódio, produzindo dióxido de carbono e água, via ciclo de ácido tricarboxílico (Krebs) e secundariamente, por β-oxidação. A principal via metabólica envolve uma enzima ligada ao NADP<sup>+</sup> citosólico, a GHB desidrogenase, que cataliza a conversão do oxibato de sódio a semialdeído succínico, o qual é então biotransformado em ácido succínico pela enzima semialdeído succínico desidrogenase. O ácido succínico entra no ciclo de Krebs, onde é metabolizado em dióxido de carbono e água. Uma segunda enzima oxidoreductase mitocondrial, a transdesidrogenase, também cataliza a conversão do semialdeído succínico na presença de α-cetoglutarato. Uma via metabólica alternativa de biotransformação envolve a β-oxidação, via 3,4-hidroxibutirato a Acetil CoA, o qual também entra no ciclo do ácido cítrico, resultando na formação de dióxido de carbono e água. Não foram identificados metabolitos ativos.

Estudos *in vitro* com culturas de microsomas hepáticos humanos indicam que o oxibato de sódio não inibe significativamente as atividades das isoenzimas humanas: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A em concentrações até 3 mM (378 µg/ml). Estes níveis são consideravelmente mais elevados do que os níveis alcançados com doses terapêuticas.

### Eliminação

A depuração do oxibato de sódio é quase totalmente assegurada por biotransformação a dióxido de carbono, o qual é então eliminado por expiração. Em média, menos de 5% de medicamento inalterado aparece na urina humana, no espaço de 6 a 8 horas após a administração. A excreção fecal é insignificante.

### Idosos

Num número limitado de doentes com idade superior a 65 anos, a farmacocinética do oxibato de sódio não foi diferente da observada em doentes com idade inferior a 65 anos.

### População pediátrica

A farmacocinética do oxibato de sódio em doentes pediátricos, com idade inferior a 18 anos, não foi estudada.

### Compromisso renal

Dado que o rim não tem uma intervenção significativa na excreção do oxibato de sódio, não foram conduzidos estudos farmacocinéticos em doentes com disfunção renal; não se esperam efeitos da função renal sobre a farmacocinética do oxibato de sódio.

### Compromisso hepático

O oxibato de sódio sofre metabolismo pré-sistémico (efeito de primeira passagem) significativo. Após uma dose oral única de 25 mg/kg, os valores da AUC aumentaram para o dobro em doentes cirróticos, com depuração oral aparente reduzida de 9,1, em adultos saudáveis, para 4,5 e 4,1 ml/min/kg em doentes Classe A (sem ascite) e doentes Classe C (com ascite), respetivamente. A semi-vida de eliminação foi significativamente superior nos doentes Classe C e Classe A do que nos controlos ( $t_{1/2}$  média de 59 e 32 versus 22 minutos). A dose inicial deve ser reduzida para metade em todos os doentes com compromisso hepático e a resposta a aumentos de dose deve ser monitorizada de forma rigorosa (ver secção 4.2).

### Raça

O efeito da raça no metabolismo do oxibato de sódio não foi avaliado.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A administração repetida de oxibato de sódio a ratos (90 dias e 26 semanas) e cães (52 semanas) não resultou em achados significativos na bioquímica clínica e na micro e macropatologia. Os sinais clínicos relacionados com o tratamento foram principalmente relacionados com sedação, redução do consumo de alimentos e alterações secundárias no peso corporal, aumento do peso corporal e peso dos órgãos. As exposições do rato e do cão à NOEL foram inferiores (~50%) à do Homem. O oxibato de sódio foi não-mutagénico e não-clastogénico em testes *in vitro* e *in vivo*.

A Gama-Butirolactona (GBL), um pró-fármaco do gama hidroxibutirato (GHB) testado em exposições semelhantes às esperadas no Homem (1,21-1,64 vezes) foi classificado pelo NTP como não-carcinogénico em ratos e carcinogénico suspeito, em ratinhos, devido ao ligeiro aumento dos feocromocitomas, o que foi difícil de interpretar devido à elevada mortalidade no grupo da dose mais elevada. Num estudo de carcinogenicidade com oxibato, efetuados em ratos, não foram identificados tumores relacionados com o composto.

O GHB não teve efeito no acasalamento, fertilidade geral ou características do sémén e não provocou toxicidade embrio-fetal em ratos expostos a doses até 1000 mg/kg/dia de GHB (1,64 vezes a exposição humana calculada em fêmeas não grávidas). A mortalidade perinatal encontrava-se aumentada e o peso médio das crias diminuiu durante o período de lactação em animais F1 da dose mais elevada. Não pode ser estabelecida uma associação entre estes efeitos no desenvolvimento e a toxicidade materna. Em coelhos, foi observada uma toxicidade fetal ligeira.

Estudos de distinção de fármaco, mostram que o GHB produz um estímulo discriminatório único, que em alguns aspetos é semelhante ao do álcool, morfina e certos medicamentos GABA-miméticos. Estudos de autoadministração em ratos, ratinhos e macacos provocou resultados discrepantes, enquanto a tolerância ao GHB, bem como a tolerância-cruzada ao álcool e baclofeno foram claramente demonstradas em roedores.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Água purificada  
Ácido málico para acerto de pH  
Hidróxido de sódio para acerto de pH

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos

Após primeira abertura: 40 dias.

Após diluição nos copos-medida, a preparação deve ser usada no espaço de 24 horas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.  
Condições de conservação após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.  
Condições de conservação após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para administração**

180 ml de solução num frasco de 240 ml oval, de PET e cor âmbar, apresentado com um selo de plástico/alumínio, e fechado com uma tampa resistente à abertura por crianças, composta por HDPE/polipropileno, com um forro interior contendo uma placa de celulose.

Cada cartonagem contém um frasco, um adaptador pressionável, um dispositivo de medida graduado (seringa de polipropileno), dois copos-medida de polipropileno e dois fechos resistentes à abertura por crianças, de HDPE.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/312/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 13 de outubro de 2005  
Data da última renovação: 08 de setembro de 2015

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

UCB Pharma Ltd  
208 Bath Road  
Slough  
Berkshire SL1 3WE  
Reino Unido

## **B CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, 4.2).

## **C OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAM) deve desenvolver um programa educacional para o Xyrem de modo a assegurar que os médicos que pretendam prescrever Xyrem estejam informados sobre a posologia do Xyrem e sobre os riscos importantes. Os quatro componentes deste programa exaustivo são:

- Lista de Verificação para o Profissional de Saúde (por exemplo, formulários de início de tratamento): para lembrar os médicos para verificarem as contraindicações, advertências e precauções incluídas no RCM e salientar especificamente que o Xyrem pode causar depressão

respiratória e do SNC, que o álcool pode potenciar a depressão do SNC e que o Xyrem possui um potencial para abuso.

- Folheto de Informação para o Doente com as Questões Mais Frequentes (QMF) (a ser entregue ao doente): para fornecer aos doentes respostas a algumas questões que possam ter sobre o uso de Xyrem.
- Brochura mostrando como se toma Xyrem (a ser entregue ao doente): para fornecer aos doentes informação relacionada com a utilização de Xyrem.
- Cartão de Alerta do Doente (a ser entregue ao doente): para lembrar os doentes, os médicos e/ou farmacêuticos da informação importante de segurança relacionada com a utilização de Xyrem.

O TAM estabeleceu um programa de distribuição controlada que melhora os controlos existentes para o Xyrem permitindo assim alcançar a população prevista de doentes com narcolepsia enquanto minimiza o risco do Xyrem ser desviado por aqueles que procuram o seu uso indevido.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO INTERMEDIÁRIO**

**Cartonagem e frasco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xyrem 500 mg/ml solução oral  
Oxibato de sódio

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml de solução contém 500 mg de oxibato de sódio

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Frasco de 180 ml com solução oral

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

O medicamento deverá ser utilizado nos 40 dias seguintes após a primeira abertura.  
Após a diluição nos copos-medida, a preparação deverá ser utilizada dentro de 24 horas.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/312/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xyrem 500 mg/ml (aplica-se apenas à cartonagem)

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

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Xyrem 500 mg/ml solução oral

Oxibato de sódio

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Xyrem e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xyrem
3. Como tomar Xyrem
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xyrem
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Xyrem e para que é utilizado**

Xyrem contém a substância ativa oxibato de sódio. Xyrem atua através da consolidação do sono noturno, apesar do seu exato mecanismo de ação ser desconhecido.

Xyrem é utilizado para tratar a narcolepsia com cataplexia em adultos.

A narcolepsia é uma perturbação do sono, que pode incluir crises de sono durante as horas habituais de vigília, bem como cataplexia, paralisia do sono, alucinações e sono fraco. A cataplexia manifesta-se por fraqueza muscular súbita, ou paralisia, sem alterar o estado de consciência, em resposta a uma reação emocional súbita, tal como irritação, medo, alegria, riso ou surpresa.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Xyrem**

##### **Não tome Xyrem**

- se tem alergia ao oxibato de sódio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem deficiência de semialdeído succínico desidrogenase (uma perturbação metabólica rara);
- se tem depressão major;
- se está a ser tratado com opióides ou barbitúricos.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Xyrem

- se tem problemas respiratórios ou nos pulmões (e especialmente se for obeso), porque Xyrem pode causar dificuldades em respirar;
- se tem, ou já teve anteriormente, doenças de natureza depressiva;
- se tem insuficiência cardíaca, hipertensão (pressão arterial elevada), problemas de fígado ou rins, já que a sua dose poderá necessitar de ser ajustada;
- se teve, anteriormente, problemas de abuso de substâncias;
- se sofre de epilepsia, uma vez que se apresenta esta condição não está recomendado o uso de Xyrem;

- se tem porfiria (uma perturbação metabólica pouco comum).

Se algum destes casos se lhe aplica, informe o seu médico antes de tomar Xyrem.

Se tiver perdas noturnas de urina e incontinência (urinária ou fecal), confusão, alucinações, episódios de sonambulismo ou pensamentos anómalos (estranhos), enquanto está a tomar Xyrem, deverá informar o seu médico imediatamente. Apesar destes efeitos não serem frequentes, em caso de ocorrência, são habitualmente de natureza ligeira a moderada.

Se é um doente idoso, o seu médico monitorizará a sua doença cuidadosamente para verificar se Xyrem está a provocar os efeitos desejados.

Xyrem tem um potencial de abuso bem conhecido. Ocorreram casos de dependência após o uso ilícito de oxibato de sódio.

O seu médico irá questionar se alguma vez abusou de medicamentos antes de tomar Xyrem e durante o tratamento com este medicamento.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e Xyrem**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Particularmente, Xyrem não deverá ser tomado em conjunto com medicamentos indutores do sono e medicamentos que reduzam a atividade do sistema nervoso central (o sistema nervoso central é a parte do corpo relacionada com o cérebro e com a espinal medula).

Também deverá dizer ao seu médico ou farmacêutico caso esteja a tomar qualquer dos seguintes tipos de medicamentos:

- medicamentos que aumentem a atividade do sistema nervoso central e antidepressivos
- medicamentos que possam ser processados pelo corpo por uma via similar (por exemplo, valproato, fenitoína ou etossuximida, os quais são utilizados para o tratamento de crises epiléticas)
- topiramato (utilizado para o tratamento da epilepsia)
- se está a tomar valproato, a sua dose de Xyrem necessita de ser ajustada (ver secção 3), uma vez que pode originar interações

### **Xyrem com alimentos e bebidas**

Não deve tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento com Xyrem, já que o efeito deste pode ser aumentado.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Existem muito poucas mulheres que tomaram Xyrem alguma vez durante a gravidez e destas, poucas tiveram aborto espontâneo. O risco de tomar Xyrem durante a gravidez é desconhecido e por isso não é recomendado o uso de Xyrem durante a gravidez ou por mulheres que estejam a tentar engravidar.

As doentes em tratamento com Xyrem não devem amamentar uma vez que o Xyrem passa para o leite materno. Foram observadas alterações nos padrões de sono em lactentes amamentados por mães expostas.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Xyrem irá afetá-lo se conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas. Não conduza, não utilize maquinaria pesada, nem desenvolva qualquer atividade que seja perigosa ou que requeira alerta mental completo, durante um período mínimo de 6 horas após tomar Xyrem. Quando começar a tomar Xyrem pela primeira vez, até saber se este o torna sonolento no dia seguinte, tenha muito cuidado enquanto conduz, utiliza maquinaria pesada ou realiza qualquer outra atividade que possa ser perigosa ou requeira alerta mental completo.

### **Xyrem contém sódio**

Deve controlar a quantidade de sal que ingere, pois Xyrem contém sódio (o qual se encontra no sal de mesa) que o pode afetar se teve problemas de tensão arterial elevada, de coração ou de rins, no passado. Se tomar duas doses de 2,25 g de oxicato de sódio por noite, estará a tomar 0,82 g de sódio, ou se tomar duas doses de 4,5 g de oxicato de sódio por noite, estará a tomar 1,6 g de sódio. Poderá ter de moderar o seu consumo de sal.

### **3. Como tomar Xyrem**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose inicial recomendada é de 4,5 g/dia, dividida em duas administrações diárias de 2,25 g/dose. O seu médico pode aumentar gradualmente a sua dose até um máximo de 9 g/dia, dividida em duas doses iguais de 4,5 g/dose.

Tome Xyrem, por via oral, duas vezes por noite. Tome a primeira dose no momento de se deitar e a segunda dose 2,5 a 4 horas mais tarde. Poderá precisar de utilizar um despertador para se assegurar que toma a segunda dose. Os alimentos diminuem a quantidade de Xyrem que é absorvida pelo seu organismo. Por este motivo, é melhor tomar Xyrem a uma hora fixa, duas a três horas após uma refeição. Prepare ambas as doses antes de se deitar. Tomar as doses no prazo de 24 horas após a preparação.

Se está a tomar valproato simultaneamente com Xyrem, a dose de Xyrem deve ser ajustada pelo seu médico.

A dose inicial recomendada para o Xyrem, quando administrado simultaneamente com valproato, é de 3,6 g/dia, tomado em duas doses divididas de forma igual em 1,8 g. Tome a primeira dose quando se deitar e a segunda dose 2,5 a 4 horas depois,

Se tem problemas de rins renais, deve seguir uma recomendação alimentar de modo a reduzir o consumo de sal.

Se tem problemas de fígado hepáticos, a dose inicial deve ser reduzida para metade. O seu médico pode aumentar gradualmente a sua dose.

### **Instruções sobre como diluir o Xyrem**

As instruções seguintes explicam como preparar Xyrem. Leia as instruções cuidadosamente e siga-as passo a passo.

Para o ajudar, a embalagem de Xyrem contém um frasco com o medicamento, uma seringa doseadora e dois copos-medida, com fecho resistente à abertura por crianças.

1. Retirar a tampa do frasco, pressionando, enquanto roda no sentido oposto ao dos ponteiros do relógio (para a esquerda). Após remoção da tampa, coloque o frasco na vertical no tampo de uma mesa. Existe um selo de plástico revestido com folha de alumínio no topo do frasco, o qual tem de ser removido antes de utilizar o frasco pela primeira vez. Enquanto segura o frasco na posição vertical, insira o adaptador pressionável no gargalo do frasco. Esta operação apenas tem

de ser feita na primeira vez que utilizar o frasco. O adaptador pode ficar no frasco para todas as utilizações seguintes.

2. De seguida, introduza a extremidade da seringa doseadora na abertura do centro do adaptador e pressione firmemente (Ver Figura 1).

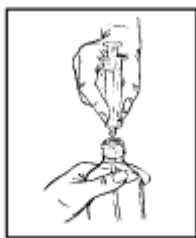


Figura 1

3. Enquanto segura o frasco e a seringa com uma mão, aspire a dose prescrita com a outra mão, puxando o êmbolo. NOTA: O medicamento não entra na seringa, a não ser que mantenha o frasco na posição vertical (Ver Figura 2).



Figura 2

4. Remova a seringa da abertura do centro do adaptador. Despeje o medicamento do interior da seringa para um dos copos-medida fornecidos, empurrando o êmbolo (Ver Figura 3). Repita este passo para o segundo copo-medida. Adicione cerca de 60 ml de água a cada um dos copos-medida (60 ml são cerca de 4 colheres de sopa).

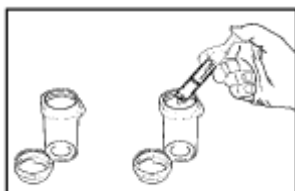


Figura 3

5. Coloque os fechos fornecidos nos copos-medida e rode no sentido dos ponteiros do relógio (para a direita) até ouvir um estalido, o que indica que está na posição de resistente à abertura por crianças (Ver Figura 4). Lavar a seringa com água.



Figura 4

6. Imediatamente antes de se deitar, coloque a sua segunda dose perto da cama. Poderá precisar de utilizar um despertador para acordar e tomar a sua segunda dose, num período não inferior a 2,5 horas nem superior a 4 horas, após a sua primeira dose. Retire o fecho do primeiro copo-medida, pressionando e rodando no sentido oposto ao dos ponteiros do relógio (para a esquerda). Beba o conteúdo total da primeira dose, sentado na cama, volte a fechar o copo-medida e deite-se de imediato.
7. Quando acordar 2,5 a 4 horas mais tarde, retire o fecho do segundo copo-medida. Sentado na cama, beba o conteúdo total da segunda dose, imediatamente antes de se deitar para continuar a dormir. Feche o segundo copo-medida.

Contacte o seu médico ou farmacêutico, se tiver a impressão de que o efeito do Xyrem é demasiado forte ou demasiado fraco.

#### **Se tomar mais Xyrem do que deveria**

Os sintomas de uma sobredosagem de Xyrem podem incluir agitação, confusão, dificuldade de movimentos, dificuldades respiratórias, visão desfocada, sudorese excessiva, dor de cabeça, vômitos, estado de consciência diminuído, conduzindo ao coma e convulsões. Se tomou uma dose de Xyrem maior do que a prescrita, ou se tomou Xyrem por acidente, procure ajuda médica de imediato. Deverá levar consigo um frasco do medicamento, com o rótulo, mesmo que já esteja vazio.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Xyrem**

Se se esqueceu de tomar a primeira dose, tome-a imediatamente assim que se lembrar e depois continue o tratamento como habitualmente. Se se esqueceu de tomar a segunda dose, omita essa dose e não tome mais Xyrem até à noite seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose individual que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Xyrem**

Deverá continuar a tomar Xyrem durante o tempo que o seu médico recomendar. Poderá verificar que as suas crises de cataplexia voltam a acontecer, se parar de tomar o medicamento e poderá ainda ter insónia, dor de cabeça, ansiedade, tonturas, problemas de sono, sonolência, alucinações e pensamentos anómalos.

Se interrompeu o tratamento com Xyrem durante um período superior a 14 dias consecutivos, deve consultar o seu médico, pois tem de recomeçar a tomar Xyrem com uma dose reduzida.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas. Estes são habitualmente ligeiros a moderados. Informe imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários.

*Muito frequentes (podem afetar mais de 1 doente em 10):*

Náuseas, tonturas, dores de cabeça

*Frequentes (podem afetar até 1 doente em 10):*

Problemas de sono incluindo insônia, visão desfocada, sentir o batimento cardíaco, vômitos, dor de estômago, diarreia, anorexia, diminuição do apetite, perda de peso, fraqueza, sonhos anômalos, cansaço, sensação de embriaguez, paralisia do sono, sonolência, tremor, confusão/desorientação, pesadelos, sonambulismo, perda noturna de urina, sudação, depressão, câibras musculares, inchaço, quedas, dor articular, dor de costas, sonolência diurna excessiva, alterações do equilíbrio, perturbações da atenção, sensibilidade alterada principalmente ao toque, sensação anômala ao toque, sedação, alteração no paladar, ansiedade, dificuldade em adormecer a meio da noite, nervosismo, sensação de andar à roda (vertigens), incontinência urinária, falta de ar, ressonar, congestão nasal, erupção cutânea, inflamação dos seios nasais, inflamação do nariz e garganta, aumento da tensão arterial.

*Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em 100):*

Psicose (uma perturbação mental que pode envolver alucinações, discurso incoerente ou desorganizado, e comportamento agitado), paranoia, pensamentos anômalos, alucinações, agitação, tentativa de suicídio, dificuldade em adormecer, pernas inquietas, esquecimento, mioclonia (contração involuntária dos músculos), incontinência fecal, hipersensibilidade.

*Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):*

Convulsões, diminuição do número e profundidade dos movimentos respiratórios, urticária, pensamentos suicidas, pequenas paragens respiratórias durante o sono, humor eufórico, boca seca, cara inchada (angioedema), desidratação, ataque de pânico, mania/doença bipolar, delírio, bruxismo (ranger os dentes e compressão maxilar), polaquiúria/urgência de micção (aumento da necessidade de urinar), noctúria (urinar com frequência durante a noite), acufenos (ruídos nos ouvidos, tal como sons de campainhas ou zumbidos), distúrbio alimentar relacionado com o sono, perda de consciência, aumento do apetite, irritabilidade, agressividade, discinesia (por exemplo, movimentos anormais e descontrolados dos membros) e pensamentos de cometer atos violentos (incluindo fazer mal a terceiros), caspa e desejo sexual aumentado.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do [sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Xyrem**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco após (EXP). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após a diluição nos copos-medida, a preparação deverá ser utilizada dentro de 24 horas.

Após abertura do frasco de Xyrem, qualquer resto de produto não utilizado no prazo de 40 dias, deve ser rejeitado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Xyrem**

- A substância ativa é o oxibato de sódio. Cada ml contém 500 mg de oxibato de sódio.
- Os outros componentes são água purificada, ácido málico e hidróxido de sódio.

### **Qual o aspeto de Xyrem e conteúdo da embalagem**

Xyrem é fornecido num frasco de plástico âmbar de 240 ml que contém 180 ml de solução oral, fechado com uma tampa resistente à abertura por crianças. Quando adquire o frasco, existe um selo de plástico revestido com folha de alumínio, o qual se encontra no topo do frasco, por baixo da tampa. Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de pressão para o frasco (PIBA), uma seringa de medição em plástico e dois copos-medida com fechos resistentes à abertura por crianças. Xyrem é uma solução límpida a ligeiramente opalescente.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Deverá ter recebido um conjunto informativo de Xyrem do seu médico, o qual contém uma brochura mostrando como tomar o medicamento, um folheto de informação para o doente com as Questões Mais Frequentes e um cartão de alerta do doente.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: +30 / 2109974000

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
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)

**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**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.



#### **Anexo IV**

### **Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para oxibato de sódio (via oral), as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Durante o intervalo de comunicação, foram comunicados 24 casos (não graves) de noctúria com um cumulativo de 321 casos (4 graves). Ocorreram 8 casos clinicamente confirmados de noctúria com cronologia compatível e/ou suspensão positiva e/ou reexposição positiva. Entre eles, ocorreram 6 casos com cronologia compatível desde 1 dia até 30 dias, incluindo 2 deles com uma suspensão positiva comunicada.

Com base numa revisão e avaliação globais dos dados de segurança e considerando o número de casos que demonstram associação temporal potencial do acontecimento de noctúria, suspensão e reexposição relevantes com oxibato de sódio, e possível plausibilidade biológica do aumento da ingestão de líquidos devido ao conteúdo de sódio e diurese de solutos decorrente da carga de sódio, o PRAC considerou que uma relação causal entre a utilização de oxibato de sódio e a ocorrência de noctúria não pode ser excluída. Por conseguinte, a informação do medicamento sobre medicamentos contendo oxibato de sódio (via oral) deverá ser atualizada para incluir ‘noctúria’ com uma frequência desconhecida na secção 4.8 do RCM e no folheto informativo.

Assim, à luz dos dados apresentados nos RPS revistos, o PRAC considerou que as alterações à informação do medicamento dos medicamentos contendo oxibato de sódio (via oral) foram justificadas.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a oxibato de sódio (via oral), o CHMP considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) oxibato de sódio (via oral) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.