

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xyrem 500 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di soluzione contiene 500 mg di sodio oxibato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

La soluzione orale è da limpida a leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della narcolessia con cataplessia in pazienti adulti, adolescenti e bambini a partire dall'età di 7 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e mantenuta sotto il controllo di un medico specialista nel trattamento della narcolessia. I medici devono attenersi rigorosamente alle controindicazioni, alle avvertenze e alle precauzioni.

Posologia

Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 4,5 g/giorno di sodio oxibato suddivisa in due dosi uguali da 2,25 g/dose. La dose deve essere aumentata gradualmente in base all'efficacia ed alla tollerabilità (vedere paragrafo 4.4) fino ad un massimo di 9 g/giorno suddiviso in due dosi uguali da 4,5 g/dose tramite incrementi o decrementi della dose di 1,5 g/giorno (corrispondenti a 0,75 g/dose). Si raccomanda di far trascorrere un minimo di uno-due settimane tra un incremento di dose e l'altro. La dose di 9 g/giorno non deve essere superata a causa della possibile comparsa di sintomi gravi a dosi di 18 g/giorno o superiori (vedere paragrafo 4.4).

Non devono essere somministrate dosi unitarie di 4,5 g a meno che tale dose non sia stata preventivamente titolata sul singolo paziente.

Se il sodio oxibato e il valproato sono utilizzati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5), è raccomandata una riduzione della dose di sodio oxibato del 20%. La dose iniziale raccomandata per il sodio oxibato, quando usato in associazione a valproato, è di 3,6 g/giorno somministrati per via orale in due dosi equamente divise di approssimativamente 1,8 g. Se è richiesto l'uso concomitante, la risposta del paziente e la tollerabilità devono essere monitorate e la dose deve essere adattata di conseguenza (vedere paragrafo 4.4).

Interruzione del trattamento con Xyrem

Gli effetti dovuti all'interruzione della somministrazione di sodio oxibato non sono stati sistematicamente valutati in studi clinici controllati (vedere paragrafo 4.4).

Se il paziente ha interrotto il trattamento con il medicinale da più di 14 giorni consecutivi, si deve ricominciare la titolazione dalla dose più bassa.

Popolazioni speciali

Anziani

Durante l'assunzione di sodio oxibato i pazienti anziani devono essere sottoposti ad un attento controllo per rilevare una compromissione della funzione motoria e/o cognitiva (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

La dose iniziale deve essere dimezzata in tutti i pazienti con compromissione epatica e la risposta agli incrementi posologici deve essere monitorata attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Tutti i pazienti con compromissione renale devono seguire un regime che riduca l'apporto di sodio (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Adolescenti e bambini a partire dai 7 anni di età con peso corporeo di almeno 15 kg:

Xyrem viene somministrato per via orale due volte a notte. Le raccomandazioni posologiche sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1 Dose iniziale e titolazione raccomandate di sodio oxibato per pazienti pediatrici

Peso del paziente	Dose iniziale giornaliera totale (assunta divisa in 2 dosi)*	Regime di titolazione (fino all'effetto clinico)	Dose giornaliera totale massima raccomandata
15 kg - <20 kg	≤1 g/giorno	≤0,5 g/giorno/settimana	0,2 g/kg/giorno
20 kg - <30 kg	≤2 g/giorno	≤1 g/giorno/settimana	
30 kg - <45 kg	≤3 g/giorno	≤1 g/giorno/settimana	
≥45 kg	≤4,5 g/giorno	≤1,5 g/giorno/settimana	9 g/giorno

*Al momento di coricarsi e da 2 ore e mezza a 4 ore più tardi. Se il bambino dorme più di 8 ore per notte, sodio oxibato può essere somministrato dopo che il bambino si è coricato, mentre il bambino è a letto, in due dosi uguali a distanza di 2 ore e mezza - 4 ore.

La dose deve essere aumentata gradualmente in base all'efficacia e alla tollerabilità (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda di far trascorrere un minimo di una-due settimane tra un incremento di dose e l'altro. Le raccomandazioni posologiche per il sodio oxibato (dose iniziale, regime di titolazione e dose massima) per i pazienti pediatrici si basano sul peso corporeo. Pertanto il peso dei pazienti deve essere controllato a intervalli regolari, specialmente durante la fase di titolazione, al fine di garantire che la dose di sodio oxibato somministrata sia adeguata.

La dose giornaliera totale massima raccomandata è 0,2 g/kg/giorno nei pazienti pediatrici con peso corporeo minore di 45 kg. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo pari a o maggiore di 45 kg la dose giornaliera totale massima è 9 g/giorno.

Se il sodio oxibato e il valproato sono utilizzati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5), è raccomandata una riduzione della dose di sodio oxibato del 20%, ad esempio 4,8 g/giorno anziché 6 g/giorno.

La sicurezza e l'efficacia del sodio oxibato nei bambini al di sotto dei 7 anni di età non sono state stabilite, pertanto, sodio oxibato non è raccomandato al di sotto dei 7 anni di età. I bambini di peso inferiore a 15 kg non devono assumere sodio oxibato.

Modo di somministrazione

Xyrem deve essere assunto per via orale al momento di coricarsi e di nuovo tra 2,5 e 4 ore più tardi. Si raccomanda di preparare entrambe le dosi di Xyrem nello stesso momento prima di andare a letto.

Xyrem è fornito per essere usato con una siringa graduata di misurazione e due bicchieri dosatori da 90 ml con tappo a prova di bambino. Ogni dose esatta di Xyrem deve essere preparata nel bicchiere dosatore e diluita con 60 ml di acqua prima dell'ingestione. Poiché il cibo riduce significativamente la biodisponibilità del sodio oxibato, i pazienti, sia adulti sia pediatrici, devono mangiare almeno alcune ore (2-3) prima di assumere la prima dose di Xyrem al momento di coricarsi. I pazienti adulti e pediatrici devono mantenere sempre lo stesso intervallo di tempo tra l'assunzione del farmaco ed i pasti. Le dosi devono essere assunte entro 24 ore dalla preparazione, altrimenti devono essere gettate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con depressione maggiore.

Pazienti con deficit di succinico semialdeide deidrogenasi.

Pazienti in trattamento con oppioidi o barbiturici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Xyrem può potenzialmente indurre depressione respiratoria
--

Depressione respiratoria e del SNC

Il sodio oxibato potenzialmente può anche indurre depressione respiratoria. I pazienti devono essere valutati prima del trattamento per apnea del sonno e la decisione di procedere o meno al trattamento deve essere considerata con cautela. Apnea e depressione respiratoria sono state osservate in un soggetto sano a digiuno dopo una singola assunzione di 4,5 g (due volte la dose iniziale raccomandata). Durante la sorveglianza post-marketing, è stato osservato che l'uso di sodio oxibato può portare i pazienti ad una sensazione di soffocamento durante il sonno. I pazienti devono essere interrogati riguardo ai segni di depressione del sistema nervoso centrale (SNC) o depressione respiratoria. Particolare cautela deve essere osservata nei pazienti con un disturbo respiratorio sottostante. I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di segni di depressione respiratoria durante il trattamento. A causa del più alto rischio di apnea del sonno, i pazienti con un BMI ≥ 40 kg/m² devono essere controllati attentamente quando assumono sodio oxibato.

All'incirca l'80% dei pazienti trattati con sodio oxibato durante gli studi clinici hanno mantenuto l'uso di uno stimolante del SNC. Non è noto se questo influenza la respirazione durante la notte. Prima di aumentare la dose di sodio oxibato (vedere paragrafo 4.2), il medico deve essere consapevole che fino al 50% dei pazienti con narcolessia manifesta apnea durante il sonno.

- *Benzodiazepine*
Data la possibilità di aumentare il rischio di depressione respiratoria, l'uso concomitante di benzodiazepine e sodio oxibato deve essere evitato.
- *Alcol e depressori del SNC*
L'uso combinato di alcol o qualsiasi altro medicinale ad azione deprimente sul SNC con sodio oxibato può risultare in un potenziamento degli effetti depressori del sodio oxibato sul SNC come può far aumentare il rischio di depressione respiratoria. Pertanto i pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcol in associazione con sodio oxibato.
- *Inibitori della gamma idrossibutirrato (GHB) deidrogenasi*
Si richiede cautela nei pazienti trattati in concomitanza con valproato o altri inibitori della GHB deidrogenasi poiché sono state osservate interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche

quando il sodio oxibato è somministrato contemporaneamente con valproato (vedere paragrafo 4.5). Se è richiesto l'uso concomitante, deve essere considerato un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, la risposta del paziente e la tollerabilità devono essere attentamente monitorate e la dose deve essere adattata di conseguenza.

- *Topiramato*

Vi sono osservazioni cliniche di coma e di aumento della concentrazione di GHB nel plasma dopo la co-somministrazione di sodio oxibato e topiramato. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di topiramato in associazione con sodio oxibato (vedere paragrafo 4.5).

Potenziale abuso e dipendenza

Il sodio oxibato, che è il sale sodico del GHB, una sostanza attiva ad azione deprimente sul SNC con un ben noto potenziale di abuso. Prima del trattamento il medico deve valutare i pazienti con anamnesi positiva o predisposizione all'abuso di farmaci. I pazienti devono essere controllati periodicamente ed in caso di sospetto abuso deve essere interrotto il trattamento con sodio oxibato.

Sono stati riportati casi di dipendenza a seguito di uso illecito di GHB a dosi frequenti ripetute (da 18 a 250 g/giorno) in eccesso rispetto all'intervallo di dosi terapeutiche. Sebbene non ci sia alcuna chiara evidenza di insorgenza della dipendenza nei pazienti che assumono sodio oxibato a dosi terapeutiche, questa possibilità non può essere esclusa.

Pazienti con porfiria

Il sodio oxibato è considerato pericoloso nei pazienti con porfiria poiché ha dimostrato di essere porfirogenico in animali o in sistemi *in vitro*.

Eventi neuropsichiatrici

I pazienti possono manifestare confusione durante il trattamento con sodio oxibato. Se ciò dovesse verificarsi, dovranno essere sottoposti ad una valutazione complessiva e dovrà essere considerato un appropriato intervento su base individuale. Altri eventi neuropsichiatrici includono ansia, psicosi, paranoia, allucinazioni ed agitazione. Il verificarsi di disturbi del pensiero tra cui pensieri di commettere atti violenti (compreso far del male agli altri) e/o di anormalità comportamentali quando i pazienti sono trattati con sodio oxibato richiede un'attenta ed immediata valutazione.

La comparsa di depressione nei pazienti in trattamento con sodio oxibato richiede un'attenta ed immediata valutazione. Pazienti con storia pregressa di disturbi affettivi (compresi malattia depressiva, ansia e disturbo bipolare), tentativi di suicidio e psicosi devono essere seguiti con particolare attenzione per quanto riguarda l'insorgenza di sintomi depressivi e/o idea suicida durante l'assunzione di sodio oxibato. L'uso di sodio oxibato è controindicato nella depressione maggiore (vedere paragrafo 4.3).

Se un paziente manifesta incontinenza urinaria o fecale durante la terapia con sodio oxibato, il medico deve considerare l'opportunità di eseguire accertamenti per escludere eziologie sottostanti.

Durante gli studi clinici, nei pazienti trattati con sodio oxibato sono stati riportati casi di sonnambulismo. Non è chiaro se alcuni o tutti gli episodi corrispondono a vero sonnambulismo (una parasonnia che insorge durante il sonno non-REM) o ad un qualsiasi altro disturbo medico specifico. Ai pazienti che manifestano sonnambulismo deve essere ricordato il rischio di lesione o di autolesionismo. Pertanto, episodi di sonnambulismo devono essere valutati attentamente e devono essere presi in considerazione i dovuti provvedimenti.

Popolazione pediatrica:

Monitoraggio durante la fase di titolazione

Durante la fase di titolazione, ad ogni singolo incremento della dose, è necessario monitorare attentamente il profilo di tollerabilità del paziente, specialmente riguardo a potenziali segni di depressione del sistema nervoso centrale e depressione respiratoria. L'attento monitoraggio include che il genitore/la persona che si prende cura del bambino osservi il respiro del bambino dopo

l'assunzione di sodio oxibato al fine di valutare l'eventuale insorgenza di qualsiasi alterazione respiratoria durante le prime due ore, ad esempio respiro aspro, apnea del sonno, cianosi di labbra/viso. Se si osservano alterazioni respiratorie, richiedere assistenza medica. Se si nota qualsiasi alterazione dopo la prima dose, la seconda dose non deve essere somministrata. In assenza di alterazioni, la seconda dose può essere somministrata. La seconda dose non deve essere somministrata prima di 2 ore e mezza o dopo 4 ore dalla somministrazione della prima dose. In alcuni casi, ad esempio se non è certo che il genitore/la persona che si prende cura del bambino sia in grado di gestire un attento monitoraggio come descritto, il sodio oxibato non è raccomandato salvo nel caso in cui sia possibile organizzare una supervisione medica del trattamento.

In caso di dubbi riguardo alla somministrazione di una dose, non somministrare di nuovo la dose per ridurre il rischio di sovradosaggio.

Perdita di peso

Nei pazienti trattati con il sodio oxibato è comune osservare una perdita di peso (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti pediatrici è importante che il peso sia controllato a intervalli regolari, specialmente durante la titolazione della dose, al fine di garantire che sia somministrata una dose di sodio oxibato adeguata (vedere paragrafo 4.2).

Eventi neuropsichiatrici

Nei bambini e negli adolescenti, prima di iniziare il trattamento con sodio oxibato, si raccomanda particolare cautela nella valutazione di qualsiasi potenziale intento suicida o condizione depressiva (vedere paragrafo 4.8) e nel monitoraggio di eventuali eventi emergenti dal trattamento.

Alcol e depressori del SNC

Dato il rischio di consumo di alcol tra gli adolescenti, si precisa che l'alcol può amplificare ulteriormente gli effetti depressivi sul SNC e sulla funzione respiratoria prodotti dal sodio oxibato nei bambini – adolescenti che lo assumono (vedere paragrafo 4.5).

Apporto di sodio

Questo medicinale contiene 182,24 mg di sodio per 1 g di dose di sodio oxibato, equivalente al 9,11% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

La dose massima giornaliera di questo medicinale è equivalente all'82% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS.

Xyrem è considerato ad alto contenuto di sodio. Da tenere particolarmente in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

La raccomandazione di ridurre l'apporto di sodio deve essere tenuto in debita considerazione nel trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca, ipertensione o compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.9).

Anziani

L'esperienza nell'uso di sodio oxibato negli anziani è molto limitata. Pertanto, durante l'assunzione di sodio oxibato, i pazienti anziani devono essere sottoposti ad un attento controllo per rilevare una compromissione della funzionalità motoria e/o cognitiva.

Pazienti epilettici

Sono state osservate crisi epilettiche in pazienti trattati con sodio oxibato. Nei pazienti con epilessia, la sicurezza e l'efficacia del sodio oxibato non sono state dimostrate e pertanto l'uso in questi pazienti non è raccomandato.

Effetto rebound e sindrome da astinenza

Gli effetti dovuti all'interruzione del trattamento con sodio oxibato non sono stati sistematicamente valutati in studi clinici controllati. In alcuni pazienti la cataplessia può ripresentarsi con una maggiore frequenza a seguito della sospensione della terapia con sodio oxibato; ciò può tuttavia essere dovuto

alla normale variabilità della patologia. Sebbene l'esperienza maturata nel corso degli studi clinici in pazienti affetti da narcolessia/cataplessia, trattati con sodio oxibato alle dosi terapeutiche, non abbia mostrato una chiara evidenza di sindrome da interruzione del trattamento, in rari casi, eventi come insonnia, cefalea, ansia, capogiro, disturbi del sonno, sonnolenza, allucinazioni e disturbi psicotici sono stati osservati a seguito di sospensione del trattamento con GHB.

Materiali informativi

Al fine di fornire un supporto ai medici, oltre che ai pazienti stessi/alle persone che se ne prendono cura, sulle informazioni importanti di Xyrem, sarà loro fornito del materiale informativo. In particolare, nel materiale informativo sarà ribadita la raccomandazione per cui, nel caso di pazienti pediatrici, è necessario effettuare una valutazione iniziale del paziente in termini di crescita e capacità di apprendimento, e che, in aggiunta a eventuali effetti collaterali, dovranno essere segnalati eventuali cambiamenti del comportamento (sociale e di apprendimento) all'operatore sanitario di riferimento del bambino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso combinato di alcol con sodio oxibato, può potenziare gli effetti depressori del sodio oxibato sul sistema nervoso centrale. Pertanto i pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di qualsiasi bevanda alcolica in associazione con sodio oxibato.

Il sodio oxibato non deve essere usato in combinazione con sedativi ipnotici o altri depressori del SNC.

Sedativi ipnotici

Studi di interazione farmacologica in adulti sani con sodio oxibato (dose singola di 2,25 g) e lorazepam (dose singola di 2 mg) e zolpidem tartrato (dose singola di 5 mg) non hanno dimostrato alcuna interazione farmacocinetica. Dopo la somministrazione concomitante di sodio oxibato (2,25 g) e lorazepam (2 mg) è stato osservato un aumento della sonnolenza. Non è stata valutata l'interazione farmacodinamica con zolpidem. Quando dosi più alte fino a 9 g/giorno di sodio oxibato vengono associate a dosi più alte di ipnotici (all'interno dell'intervallo delle dosi raccomandate) non possono essere escluse interazioni farmacodinamiche associate a sintomi di depressione del SNC e/o depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3).

Tramadolo

Uno studio di interazione farmacologica in adulti sani con sodio oxibato (dose singola di 2,25 g) e tramadolo (dose singola di 100 mg) non ha dimostrato alcuna interazione farmacocinetica/farmacodinamica. Quando dosi più alte fino a 9 g/giorno di sodio oxibato vengono associate a dosi più alte di oppioidi (all'interno dell'intervallo delle dosi raccomandate) non possono essere escluse interazioni farmacodinamiche associate ai sintomi di depressione del SNC e/o depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3).

Antidepressivi

Studi di interazione farmacologica in adulti sani non hanno dimostrato alcuna interazione farmacocinetica tra sodio oxibato (dose singola di 2,25 g) e gli antidepressivi protriptilina cloridrato (dose singola di 10 mg) e duloxetina (60 mg allo stato stazionario). Nessun effetto addizionale sulla sonnolenza è stato osservato quando sono state confrontate le dosi singole di sodio oxibato da solo (2,25 g) e sodio oxibato (2,25 g) in associazione alla duloxetina (60 mg allo stato stazionario). Nel trattamento della cataplessia sono stati usati farmaci antidepressivi. Non si può escludere un possibile effetto additivo tra antidepressivi e sodio oxibato. La percentuale di reazioni avverse è risultata aumentata nei casi in cui il sodio oxibato veniva somministrato contemporaneamente con antidepressivi triciclici.

Modafinil

Uno studio di interazione in adulti sani non ha dimostrato alcuna interazione farmacocinetica tra il sodio oxibato (dose singola di 4,5 g) e modafinil (dose singola di 200 mg). Durante studi clinici nella narcolessia, il sodio oxibato è stato somministrato contemporaneamente con medicinali stimolanti del

SNC circa nell'80% dei pazienti. Non è noto se questo abbia avuto effetto sulla respirazione durante la notte.

Omeprazolo

La somministrazione contemporanea di omeprazolo non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sodio oxibato. La dose di sodio oxibato non richiede pertanto aggiustamenti quando viene somministrato contemporaneamente con inibitori della pompa protonica.

Ibuprofene

Studi di interazione farmacologica in adulti sani hanno dimostrato che non vi sono interazioni farmacocinetiche tra sodio oxibato e ibuprofene.

Diclofenac

Studi di interazione farmacologica in adulti sani hanno dimostrato che non vi è alcuna interazione farmacocinetica tra sodio oxibato e diclofenac. Come misurato mediante test psicometrici, la somministrazione contemporanea di sodio oxibato e diclofenac in volontari sani ha ridotto il deficit dell'attenzione causato dalla somministrazione di Xyrem da solo.

Inibitori della GHB deidrogenasi

Poiché il sodio oxibato è metabolizzato dalla GHB deidrogenasi, esiste un rischio potenziale di interazione con i medicinali che stimolano o inibiscono questo enzima (ad esempio valproato, fenitoina o etosuccimide) (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di sodio oxibato (6 g/giorno) e valproato (1250 mg/giorno) ha determinato un aumento dell'esposizione sistemica al sodio oxibato approssimativamente del 25% e nessun cambiamento significativo della C_{max} . Non è stato osservato alcun effetto sulla farmacocinetica del valproato. Gli effetti farmacodinamici che ne risultano, inclusa una maggiore compromissione della funzione cognitiva e sonnolenza, erano maggiori nella co-somministrazione rispetto a quelli osservati con entrambi i farmaci da soli. Se è richiesto l'uso concomitante, la risposta del paziente e la tollerabilità devono essere monitorati e deve essere effettuato un aggiustamento della dose se richiesto (vedere paragrafo 4.2).

Topiramato

Non si escludono possibili interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche qualora il sodio oxibato venga usato in concomitanza con topiramato, dal momento che, in pazienti in cui il sodio oxibato è usato in concomitanza con topiramato, sono state riportate osservazioni cliniche di coma e di aumento della concentrazione di GHB nel plasma (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* con un pool di microsomi del fegato umano indicano che il sodio oxibato non inibisce significativamente l'attività degli isoenzimi umani (vedere paragrafo 5.2)

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi sugli animali non hanno dimostrato alcuna evidenza di teratogenicità ma è stata osservata mortalità embrionale in studi sia nei ratti sia nei conigli (vedere paragrafo 5.3).

Dati provenienti da un numero limitato di donne in gravidanza esposte durante il primo trimestre, indicano un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici rilevanti. Dati limitati provenienti da pazienti durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza non hanno evidenziato alcuna malformazione o tossicità fetale/neonatale da sodio oxibato.

Il sodio oxibato non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Il sodio oxibato e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. In neonati allattati da madri esposte sono stati osservati cambiamenti delle fasi del sonno che possono essere coerenti con gli effetti

del sodio oxibato sul sistema nervoso. Il sodio oxibato non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non ci sono dati clinici disponibili sull'effetto del sodio oxibato sulla fertilità. Studi effettuati in ratti maschi e femmine a dosi fino a 1000 mg/kg/giorno di GHB non hanno dimostrato evidenza di eventi avversi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il sodio oxibato ha una notevole influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Per almeno 6 ore dall'assunzione di sodio oxibato, i pazienti non devono impegnarsi in attività che richiedono una completa vigilanza mentale o coordinazione motoria, come utilizzare macchinari o guidare veicoli.

I pazienti che assumono per la prima volta sodio oxibato, finché non hanno verificato se questo farmaco ha su di loro effetti che si protraggono fino al giorno successivo, devono prestare estrema cautela quando guidano l'auto, utilizzano macchinari difficili da condurre, o eseguono qualsiasi altra attività che può essere pericolosa o che richieda la massima attenzione.

Nel caso di pazienti pediatriche, i medici e genitori o le persone che se ne prendono cura devono considerare che, nel caso in cui il rapporto dose giornaliera-peso corporeo superasse 0,1 g/kg/giorno, il tempo di attesa potrebbe superare le 6 ore, a seconda della sensibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Studi clinici

Negli studi effettuati in pazienti adulti e pediatriche il profilo di sicurezza è risultato qualitativamente uguale.

Negli adulti le reazioni avverse riportate più comunemente sono state capogiro, nausea e cefalea, tutte comparse in una percentuale compresa tra il 10% e il 20% dei pazienti. Le più gravi reazioni avverse sono tentato suicidio, psicosi, depressione respiratoria e convulsioni.

Negli adulti l'efficacia e la sicurezza del sodio oxibato nel trattamento dei sintomi della narcolessia sono state stabilite in quattro studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli condotti in pazienti affetti da narcolessia con cataplessia ad eccezione di uno studio in cui la cataplessia non era richiesta per l'arruolamento. Due studi di fase 3 e uno studio di fase 2 in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo sono stati condotti per la valutazione dell'indicazione del sodio oxibato per la fibromialgia negli adulti. In aggiunta, studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, crossover di interazione farmaco-farmaco con ibuprofene, diclofenac e valproato sono stati effettuati in soggetti adulti sani e sono sintetizzati al paragrafo 4.5.

Esperienza post-marketing

In aggiunta alle reazioni avverse riportate durante gli studi clinici, sono state riportate reazioni avverse nell'esperienza post-marketing. Non è sempre possibile stimare in modo affidabile la frequenza della loro incidenza nella popolazione da trattare.

Elenco riassuntivo delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati sono elencati in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Frequenza stimata: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Infezioni ed infestazioni

Comune: nasofaringite, sinusite

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia, riduzione dell'appetito

Non nota: disidratazione, aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, cataplessia, ansia, sogni anormali, stato confusionale, disorientamento, incubi, sonnambulismo, disturbi del sonno, insonnia, insonnia intermedia, nervosismo

Non comune: tentato suicidio, psicosi, paranoia, allucinazioni, pensiero anormale, agitazione, insonnia iniziale

Non nota: idea suicida, ideazione omicida, aggressione, umore euforico, disturbo dell'alimentazione correlato al sonno, attacchi di panico, mania / disturbo bipolare, delirio, bruxismo, irritabilità e libido aumentata

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: capogiro, cefalea

Comune: paralisi del sonno, sonnolenza, tremore, disturbo dell'equilibrio, disturbo dell'attenzione, ipoestesia, parestesia, sedazione, disgeusia

Non comune: mioclono, amnesia, sindrome delle gambe senza riposo

Non nota: convulsioni, perdita di coscienza, discinesia

Patologie dell'occhio

Comune: visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigine

Non nota: tinnito

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni

Patologie vascolari

Comune: ipertensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea, russamento, congestione nasale

Non nota: depressione respiratoria, apnea del sonno, sensazione di soffocamento

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea (la frequenza della nausea è più elevata nelle donne rispetto agli uomini)

Comune: vomito, diarrea, dolore alla parte superiore dell'addome

Non comune: incontinenza fecale

Non nota: bocca secca

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: iperidrosi, eruzione cutanea

Non nota: orticaria, angioedema, seborrea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia, spasmi muscolari, dolore dorsale

Patologie renali e urinarie

Comune: enuresi notturna, incontinenza urinaria

Non nota: pollachiuria/ urgenza della minzione, nicturia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, affaticamento, sentirsi ubriaco, edema periferico

Esami diagnostici

Comune: aumento della pressione sanguigna, perdita di peso

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comune: caduta

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In alcuni pazienti la cataplessia può ripresentarsi con una frequenza più elevata a seguito dell'interruzione della terapia con sodio oxibato; cosa che può tuttavia essere dovuta alla normale variabilità della patologia. Sebbene l'esperienza maturata nel corso degli studi clinici in pazienti affetti da narcolessia/cataplessia, trattati con sodio oxibato alle dosi terapeutiche, non abbia mostrato una chiara evidenza di sindrome da interruzione del trattamento, in rari casi, reazioni avverse come insonnia, cefalea, ansia, capogiro, disturbi del sonno, sonnolenza, allucinazioni e disturbi psicotici sono stati osservati a seguito di sospensione del trattamento con GHB.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nella popolazione pediatrica l'efficacia e la sicurezza di sodio oxibato per il trattamento della narcolessia con sintomi di cataplessia sono state stabilite con uno studio multicentrico, randomizzato sugli effetti della sospensione, di fase 2/3, in doppio cieco, controllato con placebo.

In uno studio svolto su bambini e adolescenti gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) più frequentemente riportati sono stati enuresi (18,3%), nausea (12,5%), vomito (8,7%) e perdita di peso (8,7%), diminuzione dell'appetito (6,7%), cefalea (5,8%), capogiri (5,8%). Sono state anche riportate le reazioni avverse al farmaco di idea suicida (1%) e di psicosi acuta (1%) (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5).

In alcuni bambini di età compresa tra 7 e <18 anni, la sorveglianza post-marketing ha dimostrato che il sodio oxibato è stato sospeso a causa di comportamento anomalo, aggressività e alterazioni dell'umore.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni relative ai segni ed ai sintomi associati al sovradosaggio di sodio oxibato sono limitate. La maggior parte dei dati derivano dall'uso illecito di GHB. Il sodio oxibato è il sale sodico del GHB. Eventi associati alla sindrome da interruzione sono stati osservati al di fuori dell'intervallo terapeutico.

Sintomi

I pazienti hanno mostrato diversi gradi di depressione della coscienza che possono oscillare rapidamente tra uno stato confusionale e uno stato di agitazione combattiva con atassia e coma. Possono essere osservate emesi (anche con deterioramento dello stato di coscienza), diaforesi, cefalea e deterioramento delle capacità motorie. È stata riportata visione offuscata. A dosi più elevate è stato osservato un aumento della profondità del coma, così come acidosi. Sono stati riportati casi di mioclono e crisi tonico-cloniche. Sono stati riferiti casi di compromissione della frequenza e della profondità del respiro e di depressione respiratoria tale da porre il paziente in pericolo di vita, rendendo necessarie l'intubazione e la ventilazione. Sono state osservate apnea e respirazione di Cheyne-Stokes. Bradicardia e ipotermia possono accompagnare gli stati di incoscienza così come ipotonia muscolare, ma i riflessi tendinei rimangono immutati. La bradicardia ha dimostrato di rispondere alla somministrazione endovenosa di atropina. Nel contesto dell'uso concomitante di infusioni a base di NaCl sono stati segnalati eventi di ipernatriemia con alcalosi metabolica.

Gestione del sovradosaggio

Una lavanda gastrica può essere valutata se si sospetta l'ingestione concomitante di altre sostanze. Poiché, in presenza del deterioramento dello stato di coscienza può verificarsi emesi, devono essere garantite una postura appropriata (posizione di decubito laterale sinistro) ed una protezione delle vie respiratorie tramite intubazione. Sebbene il riflesso del vomito possa essere assente nei pazienti in stato di coma profondo, anche i pazienti in stato di incoscienza possono opporsi all'intubazione e quindi può essere necessario ricorrere ad una rapida induzione (senza l'uso di sedativi).

Nessuna inversione degli effetti depressori centrali del sodio oxibato può essere attesa con la somministrazione di flumazenil. Non sono disponibili prove sufficienti per raccomandare l'uso di naloxone nel trattamento del sovradosaggio da GHB. L'uso della emodialisi e di altre forme di rimozione extracorporea di medicinali non è stato studiato in caso di sovradosaggio da sodio oxibato, ma è stato segnalato in casi di acidosi dovuta a sovradosaggio da GHB. Tuttavia, a causa del rapido metabolismo del sodio oxibato, queste misure potrebbero non essere giustificate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri medicinali del sistema nervoso, codice ATC: N07XX04.

Meccanismo d'azione

Il sodio oxibato è un depressore del sistema nervoso centrale che riduce l'eccessiva sonnolenza diurna e la cataplessia in pazienti con narcolessia e modifica l'architettura del sonno riducendo il sonno notturno frammentato. Il preciso meccanismo per mezzo del quale il sodio oxibato produce un effetto è sconosciuto; si ritiene comunque che il sodio oxibato agisca favorendo il sonno ad onda lenta (delta) e stabilizzando il sonno notturno. Il sodio oxibato, somministrato prima del sonno notturno, incrementa gli stadi 3 e 4 del sonno ed aumenta la latenza del sonno riducendo la frequenza dei periodi di comparsa del sonno REM (SOREMPs). Possono essere coinvolti altri meccanismi ancora da chiarire. Nel database degli studi clinici, più dell'80% dei pazienti ha mantenuto l'uso concomitante di uno stimolante.

Adulti

L'efficacia del sodio oxibato nel trattamento dei sintomi della narcolessia è stata stabilita in quattro studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli (studio 1, 2, 3 e 4) condotti con pazienti affetti da narcolessia con cataplessia ad eccezione dello studio 2 in cui la cataplessia non era richiesta per l'arruolamento. L'uso concomitante di stimolanti è stato permesso in tutti gli studi (eccetto per la fase di trattamento attivo dello studio 2); gli antidepressivi sono stati interrotti prima del trattamento attivo in tutti gli studi ad eccezione dello studio 2. In ogni studio, la dose giornaliera è stata divisa in due dosi uguali. La prima dose è stata assunta di sera all'ora di coricarsi e la seconda dose è stata assunta da 2,5 a 4 ore più tardi.

Tabella 2 Riassunto degli studi clinici eseguiti utilizzando sodio oxibato per il trattamento della narcolessia

Studio	Efficacia primaria	N	Efficacia secondaria	Durata	Trattamento attivo e dose (g/giorno)
Studio 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/architettura del sonno/cataplessia/Naps/FOSQ	8 settimane	Sodio oxibato 4,5 – 9
Studio 2	EDS (MWT)	231	Architettura del sonno/ESS/CGIc/Naps	8 settimane	Sodio oxibato 6 – 9 Modafinil 200 – 600 mg
Studio 3	Cataplessia	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 settimane	Sodio oxibato 3 – 9
Studio 4	Cataplessia	55	Nessuna	4 settimane	Sodio oxibato 3 – 9

EDS – *Excessive Daytime Sleepiness* (eccessiva sonnolenza diurna); ESS – *Epworth Sleepiness Scale* (scala della sonnolenza di Epworth); MWT – *Maintenance of Wakefulness Test* (test di mantenimento della veglia); Naps – *Number of inadvertent daytime naps* (numero di riposi diurni involontari); CGIc – *Clinical Global Impression of Change* (impressione clinica globale di cambiamento); FOSQ – *Functional Outcome of Sleep Questionnaire* (esito funzionale del questionario del sonno)

Lo studio 1 ha arruolato 246 pazienti con narcolessia e ha incluso un periodo di titolazione di una settimana. Le misurazioni primarie di efficacia sono state i cambiamenti nell'eccessiva sonnolenza diurna, misurata tramite la scala della sonnolenza di Epworth (ESS), e la modifica della gravità complessiva dei sintomi di narcolessia del paziente valutati dallo sperimentatore utilizzando come misura l'impressione clinica globale di cambiamento (CGI-c).

Tabella 3 Riassunto dei valori di EES nello studio 1.

Scala della sonnolenza di Epworth (ESS; range 0-24)				
Dose gruppo [g/giorno (n)]	Basale	Endpoint	Cambiamento Mediano rispetto al basale	Cambiamento dal basale rispetto al placebo (valore 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

Tabella 4 Riassunto dei dati di CGI-c nello studio 1.

Impressione clinica globale di cambiamento (CGI-c)		
Dose gruppo [(g/giorno (n)]	Responders* N (%)	Cambiamento dal basale rispetto al placebo (valore 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

* I valori CGI-c sono stati analizzati definendo come responders quei pazienti in cui il miglioramento è stato molto buono o buono.

Lo studio 2 ha comparato gli effetti della somministrazione orale di sodio oxibato, modafinil e del sodio oxibato + modafinil verso placebo nel trattamento della sonnolenza diurna nella narcolessia. Durante il periodo di 8 settimane in doppio cieco, i pazienti hanno assunto modafinil alla loro dose stabilita o una dose equivalente di placebo. La dose di sodio oxibato o equivalente in placebo è stata

di 6 g/giorno per le prime 4 settimane ed è stata incrementata a 9 g/giorno per le restanti 4 settimane. La misura di efficacia primaria è stata l'eccessiva sonnolenza diurna misurata come risposta obbiettiva in MWT (*Maintenance of Wakefulness Test*, test di mantenimento della veglia).

Tabella 5 Riassunto dei valori di MWT nello studio 2.

Studio 2				
Dose gruppo	Basale	Endpoint	Cambiamento medio rispetto al basale	Endpoint paragonato al placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	- 2,7	-
Sodio oxibato (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	- 0,6	0,004
Sodio oxibato + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

Lo studio 3 ha arruolato 136 pazienti narcolettici con cataplessia da moderata a severa (mediana di 21 attacchi cataplettici per settimana) al basale. La misura di efficacia primaria di questo studio è stata la frequenza degli attacchi cataplettici.

Tabella 6 Riassunto dei risultati dello studio 3.

Posologia	Numero di soggetti	Attacchi cataplettici		
		Basale	Cambiamento Mediano rispetto al basale	Cambiamento dal basale rispetto al placebo (valore p)
Studio 3		Mediana attacchi/settimana		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/giorno	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/giorno	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/giorno	33	23,5	-16	0,0008

Lo studio 4 ha arruolato 55 pazienti narcolettici che sono stati trattati con sodio oxibato in aperto per un periodo variabile tra 7 e 44 mesi. I pazienti sono stati randomizzati a continuare il trattamento con sodio oxibato alla loro dose stabile o con placebo. Lo studio 4 è stato disegnato specificamente per valutare l'efficacia continuata del sodio oxibato a seguito dell'uso a lungo termine. La misura dell'efficacia primaria in questo studio è stata la frequenza degli attacchi cataplettici.

Tabella 7 Riassunto dei risultati dello studio 4.

Gruppo di trattamento	Numero di soggetti	Attacchi cataplettici		
		Basale	Cambiamento Mediano rispetto al basale	Cambiamento dal basale rispetto al placebo (valore p)
Studio 4		Mediana attacchi/due settimane		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Sodio oxibato	26	1,9	0	p < 0,001

Nello studio 4 la risposta è stata numericamente simile per i pazienti trattati con dosi da 6 a 9 g/giorno, ma non è stato osservato alcun effetto nei pazienti trattati con dosi inferiori a 6 g/giorno.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di sodio oxibato in pazienti pediatriche affette da narcolessia con cataplessia è stata stabilita nell'ambito di uno studio multicentrico, randomizzato sugli effetti della sospensione, in doppio cieco, controllato con placebo.

Questo studio ha dimostrato l'efficacia clinica di sodio oxibato nel trattamento della cataplessia e dell'eccessiva sonnolenza diurna (Excess Daytime Sleepiness, EDS) nella narcolessia in soggetti pediatriche.

63 pazienti sono stati randomizzati nella popolazione di efficacia in cui l'endpoint primario di efficacia nell'ambito della sperimentazione era la variazione del numero di attacchi cataplettici settimanali tra le ultime due settimane del periodo di dose stabile e il periodo in doppio cieco.

Durante il periodo in doppio cieco, la variazione mediana (Q1, Q3) rispetto al basale (ultime 2 settimane del periodo di dose stabile) nel numero settimanale di attacchi cataplettici è stata 12,71 (3,44, 19,77) per i pazienti randomizzati a placebo e 0,27 (-1,00, 2,50) per i pazienti randomizzati a sodio oxibato.

Tabella 8 Sintesi degli esiti nello studio 13-005 condotto su bambini/adolescenti

Gruppo di trattamento	Numero di pazienti	Numero settimanale di attacchi cataplettici (mediana)		
		Basale (ultime 2 settimane del periodo di dose stabile)	Periodo in doppio cieco	Variazione rispetto al basale
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Sodio oxibato	31	3,50	3,77	0,27
Valore p				<0,0001

Quando sono state condotte le analisi dei sottogruppi per gruppo di età (7-11 anni e 12-17 anni) ai fini della valutazione dell'endpoint primario, sono stati osservati risultati simili. Durante il periodo di trattamento in doppio cieco, tra i soggetti di età compresa tra 7 e 11 anni, la variazione mediana (Q1, Q3) rispetto al basale nel numero settimanale di attacchi cataplettici è stata 18,32 (7,58, 35,75) per i soggetti randomizzati a placebo e 0,13 (-1,15, 2,05) per i soggetti randomizzati a sodio oxibato ($p < 0,0001$). Durante il periodo di trattamento in doppio cieco, tra i soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni, la variazione mediana (Q1, Q3) rispetto al basale nel numero settimanale di attacchi cataplettici è stata 9,39 (1,08, 16,12) per i soggetti randomizzati a placebo e 0,58 (-0,88, 2,58) per i soggetti randomizzati a sodio oxibato ($p < 0,0044$).

Durante il periodo di trattamento in doppio cieco, la variazione mediana (Q1, Q3) dell'endpoint secondario (variazione nei punteggi della scala di Epworth per la valutazione della sonnolenza [Epworth Sleepiness Scale, ESS]) rispetto al basale (determinata alla Visita 3 – fine del periodo di dose stabile) nel punteggio della ESS in bambini e adolescenti (ESS-CHAD) era 3,0 (1,0, 5,0) per i soggetti randomizzati a placebo e 0,0 (-1,0, 2,0) per i soggetti randomizzati a sodio oxibato. Il confronto tra la variazione di rango rispetto al basale tra i trattamenti è risultato statisticamente significativo ($p = 0,0004$) quando analizzato secondo il modello ANCOVA con il trattamento come fattore e il valore basale del rango come covariata. I soggetti randomizzati a placebo avevano, in media, punteggi ESS (CHAD) maggiori al basale rispetto a quelli dei pazienti trattati con sodio oxibato.

Tabella 9 Riepilogo dei punteggi ESS (CHAD) durante il periodo di trattamento in doppio cieco (popolazione valutabile per l'efficacia)

Gruppo di trattamento	Numero di pazienti	Variazione del punteggio ESS (CHAD) (mediana)		
		Basale (Visita 3 - Fine del periodo di dose stabile)	Fine del Periodo di trattamento in doppio cieco (Visita 4)	Variazione rispetto al basale
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Sodio oxibato	31	8,0	9,0	0,0
Valore p				0,0004

Abbreviazioni: ESS (CHAD) = Scala di Epworth per la valutazione della sonnolenza in bambini e adolescenti, (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il sodio oxibato è rapidamente e quasi completamente assorbito a seguito di somministrazione orale; l'assorbimento è ritardato e diminuito dall'assunzione di un pasto ricco in grassi. È eliminato principalmente per via metabolica con un'emivita compresa tra 0,5 e 1 ora. I parametri farmacocinetici non sono lineari: l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) rispetto al tempo aumenta di 3,8 volte quando la dose viene raddoppiata da 4,5 g a 9 g. I parametri farmacocinetici non sono alterati dalla somministrazione di dosi ripetute.

Assorbimento

Il sodio oxibato è assorbito rapidamente a seguito di somministrazione orale con una biodisponibilità assoluta dell'88% circa. Le concentrazioni medie del picco plasmatico (primo e secondo picco) a seguito della somministrazione di una dose giornaliera di 9 g suddivisa in due dosi equivalenti somministrate a 4 ore di distanza sono state rispettivamente di 78 e 142 µg/ml. In otto studi di farmacocinetica, il tempo medio al quale si raggiunge il picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) risulta compreso tra 0,5 e 2 ore. A seguito di somministrazione orale, i livelli plasmatici di sodio oxibato aumentano più che proporzionalmente all'aumentare della dose. Non sono state studiate dosi singole maggiori di 4,5 g. La somministrazione di sodio oxibato immediatamente dopo un pasto ricco in grassi ha determinato un ritardo nell'assorbimento (il T_{max} medio è aumentato da 0,75 ore a 2,0 ore) e una riduzione del livello del picco plasmatico (C_{max}) mediamente pari al 58%, e dell'esposizione sistemica (AUC) pari al 37%.

Distribuzione

Il sodio oxibato è un composto idrofilo con un volume di distribuzione apparente che raggiunge la media di 190-384 ml/kg. A concentrazioni di sodio oxibato comprese tra 3 e 300 µg/ml meno dell'1% è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Studi sugli animali indicano che il metabolismo è la principale via di eliminazione del sodio oxibato, con produzione di anidride carbonica ed acqua attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico (Krebs) e secondariamente tramite β -ossidazione. Il percorso principale coinvolge un enzima citosolico legato al NADP⁺, la GHB deidrogenasi, che catalizza la conversione del sodio oxibato a semialdeide succinica, la quale è successivamente biotrasformata in acido succinico tramite l'enzima succinico semialdeide deidrogenasi. L'acido succinico entra nel ciclo di Krebs dove viene metabolizzato ad anidride carbonica ed acqua. Un secondo enzima mitocondriale di ossidoriduttasi, una transidrogenasi, catalizza inoltre la conversione a semialdeide succinica in presenza di α -chetoglutarato. Un percorso alternativo di biotrasformazione coinvolge, attraverso il 3,4-diidrossibutirrato, la β -ossidazione ad Acetil CoA, il quale, attraverso il ciclo dell'acido citrico, porta alla formazione di anidride carbonica ed acqua. Non sono stati identificati metaboliti attivi.

Studi *in vitro* con un pool di microsomi epatici umani indicano che il sodio oxibato non inibisce significativamente l'attività degli isoenzimi umani: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A fino ad una concentrazione di 3 mM (378 µg/ml). Questi livelli sono considerevolmente superiori ai livelli raggiunti con le dosi terapeutiche.

Eliminazione

La clearance del sodio oxibato avviene pressoché interamente per biotrasformazione ad anidride carbonica, la quale viene eliminata attraverso la espirazione. Mediamente meno del 5% del medicinale immodificato si ritrova nelle urine, da 6 a 8 ore dopo la somministrazione. L'eliminazione fecale è trascurabile.

Popolazioni speciali

Anziani

In un numero limitato di pazienti al di sopra dei 65 anni di età, la farmacocinetica del sodio oxibato non era differente da quella dei pazienti al di sotto dei 65 anni di età.

Popolazione pediatrica

Le principali caratteristiche farmacocinetiche del sodio oxibato nei soggetti pediatrici sono uguali a quelle riportate negli studi di farmacocinetica del sodio oxibato condotti su pazienti adulti

I soggetti pediatrici e adulti trattati con la stessa dose in mg/kg presentano profili di concentrazione plasmatici simili (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Poiché i reni non hanno un ruolo significativo nella eliminazione del sodio oxibato, non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica in pazienti con disfunzione renali; non sono attesi effetti sulla farmacocinetica del sodio oxibato correlati alla funzionalità renale.

Compromissione epatica

Il sodio oxibato è sottoposto ad un significativo metabolismo presistemico (epatico di primo passaggio). A seguito di una dose singola di 25 mg/kg, i valori della AUC sono doppi nei pazienti con cirrosi epatica, con una clearance orale apparente ridotta da 9,1 negli adulti sani a 4,5 e 4,1 ml/min/kg rispettivamente in pazienti in Classe A (senza ascite) ed in Classe C (con ascite). L'emivita è risultata significativamente maggiore in pazienti in Classe C e in Classe A rispetto ai soggetti di controllo ($t_{1/2}$ medio di 59 e 32 contro 22 minuti). La dose iniziale deve essere dimezzata in tutti i pazienti con compromissione epatica e la risposta all'incremento della dose deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.2).

Etnia

Non è stato valutato l'effetto della razza sul metabolismo del sodio oxibato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione ripetuta di sodio oxibato in ratti (90 giorni e 26 settimane) e cani (52 settimane) non ha fornito evidenze significative di chimica clinica e di micro e macro-patologia. I segni clinici correlati al trattamento sono stati principalmente collegati alla sedazione, alla ridotta assunzione di cibo con la conseguente modifica del peso corporeo, all'aumento del peso corporeo e del peso degli organi. L'esposizione dei ratti e dei cani ai livelli a cui non sono stati osservati effetti (NOEL) è stata più bassa (~50%) rispetto a quella dell'uomo. Il sodio oxibato non è risultato mutageno né clastogenico in analisi *in vivo* ed *in vitro*.

Il gamma butirrolattone (GBL), un pro-farmaco del GHB testato ad un livello di esposizione simile a quello atteso nell'uomo (1,21 – 1,64 volte) è stato classificato dal NTP come non carcinogeno nei ratti e di dubbio effetto carcinogeno nei topi a causa del moderato aumento di feocromocitomi che è risultato di difficile interpretazione per la elevata mortalità nel gruppo sottoposto ad alto dosaggio. In

uno studio di carcinogenicità con oxibato nel ratto non sono stati identificati tumori correlati alla sostanza.

Il GHB non ha causato effetti sull'accoppiamento, sulla fertilità in generale o sui parametri spermatici e non ha causato tossicità embrionale/fetale in ratti esposti a dosi fino a 1000 mg/kg/giorno di GHB (1,64 volte l'esposizione nell'uomo calcolata in animali non gravidi). La mortalità perinatale è incrementata ed il peso medio dei cuccioli è diminuito durante il periodo di allattamento negli animali F₁ sottoposti ad alto dosaggio. Non è stato possibile dimostrare l'associazione degli effetti sullo sviluppo con la tossicità materna. Una lieve tossicità fetale è stata osservata nei conigli.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 10 settimane condotto su ratti giovani trattati dal 21° giorno al 90° di vita, il sodio oxibato ha prodotto effetti avversi, comprese mortalità durante la prima settimana di trattamento quando gli animali avevano fra i 21 e i 27 giorni di vita, corrispondenti a circa 3-4 anni di età nei bambini. Eventi di tossicità acuta si sono manifestati a esposizioni minori di quelle previste nei pazienti pediatrici e la mortalità è stata preceduta da segni clinici correlati al sodio oxibato (bradipnea, respiro profondo, ridotta attività, andatura scoordinata, compromissione del riflesso verticale), in linea con il profilo farmacologico previsto. Il motivo di tale tossicità relativamente maggiore durante la prima settimana di trattamento non è del tutto chiaro. Potrebbe essere riconducibile al fatto che gli animali giovani sembrano mostrare una più alta esposizione sistemica rispetto ai ratti più grandi. Potrebbe anche essere dovuto a una maggiore sensibilità dei cuccioli al sodio oxibato rispetto agli animali più grandi e ai ratti adulti e/o a un fenomeno di sviluppo di tolleranza. Sono stati anche osservati una perdita di peso e un consumo di cibo uguali a quelli registrati per gli adulti, con segni respiratori aggiuntivi (respiro profondo e rallentato). Il sodio oxibato non ha prodotto effetti avversi sulla crescita e sullo sviluppo fino a livelli di esposizione da 2 a 4 volte maggiori dell'esposizione prevista alla dose massima raccomandata in soggetti pediatrici (200 mg/kg/giorno in pazienti pediatrici con peso corporeo minore di 45 kg o 9 g/giorno per i pazienti pediatrici con peso corporeo ≥ 45 kg).

Studi di discriminazione sul farmaco dimostrano che il GHB produce un unico stimolo discriminativo che in alcuni aspetti è simile a quello dell'alcol, della morfina e di alcuni medicinali GABA-mimetici. Studi di auto somministrazione nei ratti, nei topi e nelle scimmie hanno fornito risultati contrastanti laddove la tolleranza al GHB, così come la cross-tolleranza con l'alcol e baclofen, sono state chiaramente dimostrate nei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua depurata
Acido malico per la correzione del pH
Sodio idrossido per la correzione del pH

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

5 anni

Dopo la prima apertura: 90 giorni

Dopo diluizione nei bicchieri dosatori, la preparazione deve essere usata entro 24 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso

180 ml di soluzione in un flacone ovale ambrato in PET da 240 ml che è fornito con un sigillo di plastica/laminato ed è chiuso con un tappo a prova di bambino in HDPE/polipropilene con guarnizione interna di cartone di pasta legno.

Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore a pressione per il flacone, un dispositivo di misurazione graduato (siringa in polipropilene), due bicchieri dosatori in polipropilene e due tappi a vite a prova di bambino in HDPE.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/312/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Ottobre 2005

Data dell'ultimo rinnovo: 8 Settembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sviluppare un programma educativo per Xyrem per assicurare che i medici che intendono prescrivere Xyrem, siano a conoscenza della posologia di Xyrem e dei rischi importanti. I cinque componenti di questo esauriente programma sono:

- Check list per gli operatori sanitari (schede di inizio trattamento e per le visite di follow-up): per ricordare ai medici di verificare quanto segue:

- a) le controindicazioni, le avvertenze e le precauzioni nel RCP e in modo specifico per evidenziare che Xyrem può causare depressione del SNC e depressione respiratoria, che l'alcol può portare ad un potenziamento della depressione del SNC e che Xyrem ha un potenziale di abuso.
- b) Per pazienti pediatrici: altezza, peso, apprendimento, comportamento sociale e psichiatrico
- Domande frequenti per i pazienti (da dare al paziente): per fornire ai pazienti le risposte ad alcune domande che possono avere riguardo l'assunzione di Xyrem.
 - Istruzioni per la somministrazione del sodio oxibato per il paziente (da dare al paziente): per fornire ai pazienti le informazioni relative all'uso di Xyrem.
 - Guida di Xyrem per i pazienti pediatrici e le persone che si prendono cura di loro per fornire informazioni su uso e manipolazione sicuri del sodio oxibato.
 - Scheda di allerta per il paziente (da dare al paziente): per ricordare ai pazienti, alle persone che si prendono cura di loro e ai medici le importanti informazioni di sicurezza relative all'uso di Xyrem.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha stabilito un programma di distribuzione controllata che migliora i controlli esistenti su Xyrem per consentire di raggiungere la popolazione prevista di pazienti narcolettici, riducendo al minimo il rischio che Xyrem venga sfruttato da coloro che cercano di abusarne.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Scatola e flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xyrem 500 mg/ml soluzione orale
Sodio oxibato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml di soluzione contiene sodio oxibato 500 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Ad alto contenuto di sodio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Un flacone da 180 ml di soluzione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Il medicinale deve essere usato entro 90 giorni dalla prima apertura.
Dopo diluizione nei bicchieri dosatori la preparazione deve essere usata entro 24 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/312/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xyrem 500 mg/ml (si applica solo all'astuccio)

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Xyrem 500 mg/ml soluzione orale Sodio oxibato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Xyrem e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xyrem
3. Come prendere Xyrem
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xyrem
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. CHE COS'È XYREM E A COSA SERVE

Xyrem contiene il principio attivo sodio oxibato. Xyrem agisce stabilizzando il sonno notturno sebbene il suo esatto meccanismo d'azione sia sconosciuto.

Xyrem è impiegato per il trattamento della narcolessia con cataplessia negli adulti, adolescenti e nei bambini a partire dai 7 anni di età.

La narcolessia è un disturbo del sonno che può comprendere attacchi di sonno durante le normali ore di veglia, così come cataplessia, paralisi da sonno, allucinazioni e sonno non di buona qualità. La cataplessia è la comparsa di una improvvisa debolezza muscolare o paralisi senza perdita di coscienza, in risposta ad una improvvisa reazione emotiva quale collera, paura, gioia, riso o sorpresa.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI PRENDERE XYREM

Non prenda Xyrem

- se è allergico al sodio oxibato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è affetto da deficit dell'enzima succinico semialdeide deidrogenasi (un raro disturbo metabolico);
- se soffre di depressione maggiore;
- se è in trattamento con medicinali oppioidi o barbiturici.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Xyrem:

- se ha problemi respiratori o polmonari (soprattutto in caso di obesità), poiché Xyrem ha il potenziale di causare difficoltà respiratorie;
- se soffre o ha sofferto in precedenza di depressione, pensieri suicidari, ansia, psicosi (disturbo mentale che può determinare allucinazioni, discorso incoerente o comportamento disorganizzato e agitato) o disturbo bipolare;
- se soffre di insufficienza cardiaca, ipertensione (pressione del sangue alta), problemi di fegato o renali, poiché può essere necessario adattare la dose;
- se ha precedentemente abusato di farmaci;

- se soffre di epilessia poiché l'uso di Xyrem non è raccomandato in questa condizione;
- se è affetto da porfiria (un disturbo metabolico non comune).

Se qualcuno di questi casi la riguarda, lo dica al medico prima di prendere Xyrem.

Se, mentre sta prendendo Xyrem, le capita di bagnare il letto ed avere incontinenza (sia urinaria che fecale), di provare confusione, di avere allucinazioni, episodi di sonnambulismo o pensieri anormali, deve dirlo subito al medico. Sebbene questi effetti non siano comuni, se si presentano, solitamente sono di natura da lieve a moderata.

Se è anziano, il medico terrà le sue condizioni sotto attento controllo per verificare se Xyrem sta avendo gli effetti desiderati.

Xyrem ha un ben noto potenziale di abuso. Si sono verificati casi di dipendenza a seguito dell'uso illecito di sodio oxibato.

Prima di iniziare ad assumere il medicinale e durante la sua assunzione il medico le chiederà se ha mai abusato di medicinali.

Bambini e adolescenti

Xyrem può essere assunto da adolescenti e bambini a partire dai 7 anni di età con peso corporeo minimo pari a 15 kg.

Xyrem non può essere assunto da bambini al di sotto dei 7 anni di età o al di sotto dei 15 kg di peso corporeo.

Nei bambini e negli adolescenti, il medico monitorerà regolarmente il peso corporeo.

Durante il periodo nel quale il medico sta regolando la dose, che potrebbe durare qualche settimana, il genitore/ la persona che si prende cura del bambino dovrà monitorare attentamente il respiro del bambino durante le prime 2 ore dopo l'assunzione del sodio oxibato, al fine di valutare l'eventuale insorgenza di alterazioni respiratorie, ad esempio un arresto della respirazione per brevi periodi durante il sonno, respiro rumoroso e colorazione bluastra delle labbra e del viso. Se si osservano alterazioni respiratorie, bisogna richiedere assistenza medica e informare il medico il prima possibile. Se si nota qualsiasi alterazione dopo la prima dose, la seconda dose non deve essere somministrata. In assenza di alterazioni, la seconda dose può essere somministrata. La seconda dose non deve essere somministrata prima di 2 ore e mezza o dopo 4 ore dalla somministrazione della prima dose.

Se ha manifestato o avverte sensazioni spiacevoli, in particolare se si sente molto triste o ha perso interesse nella vita, è importante che informi il medico o la persona che si prende cura del bambino.

Altri medicinali e Xyrem

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare Xyrem non deve essere assunto insieme a medicinali che inducono il sonno e a medicinali che riducono l'attività del sistema nervoso centrale (il sistema nervoso centrale è la parte del corpo correlata al cervello e al midollo spinale).

Informi inoltre il medico o il farmacista se sta assumendo qualunque dei seguenti tipi di medicinali:

- medicinali che aumentano l'attività del sistema nervoso centrale
- antidepressivi
- medicinali che possono essere metabolizzati in modo simile dal corpo (ad esempio valproato, fenitoina o etosuccimide usati per il trattamento dell'epilessia)
- topiramato usato per il trattamento dell'epilessia

Se sta assumendo valproato, la sua dose giornaliera di Xyrem dovrà essere adeguata in quanto può portare ad interazioni con valproato (vedere paragrafo 3).

Xyrem con alcol

Non deve bere alcol mentre sta assumendo Xyrem, poiché i suoi effetti possono risultare aumentati.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Ci sono state pochissime donne che hanno assunto Xyrem durante la gravidanza e alcune di esse hanno avuto aborti spontanei. Il rischio di assumere Xyrem in gravidanza non è noto e quindi l'uso di Xyrem non è raccomandato nelle donne in gravidanza o che stanno pianificando una gravidanza.

Le pazienti che assumono Xyrem non devono allattare con latte materno, poiché è noto che Xyrem passi nel latte. Sono stati osservati cambiamenti delle fasi del sonno in neonati allattati da madri esposte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Xyrem provocherà degli effetti sulla capacità di guidare oppure azionare strumenti o macchinari. Non guidi, non azioni strumenti o macchinari e non svolga alcuna attività che sia pericolosa o che richieda vigilanza mentale per almeno 6 ore dopo aver preso Xyrem. Quando assume Xyrem per la prima volta, finché non ha verificato se questo prodotto medicinale le provoca sonnolenza il giorno successivo, presti estrema cautela mentre guida l'auto, aziona macchinari difficili da condurre o esegue qualsiasi altra attività che può essere pericolosa o richieda la massima attenzione.

Per quanto riguarda i pazienti pediatrici, i medici, i genitori o le persone che se ne prendono cura devono tenere in considerazione che il tempo di attesa per lo svolgimento di attività che richiedono prontezza di riflessi, coordinazione motoria o qualsiasi attività che potrebbe comportare un rischio fisico, potrebbe superare le 6 ore, a seconda della sensibilità individuale.

Xyrem contiene sodio

Questo medicinale contiene 182,24 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per grammo. Questo equivale al 9,11% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Parli con il medico o il farmacista se ha bisogno di 2 g o più al giorno di sodio ossibato (Xyrem) per un periodo prolungato, specialmente se è stato avvisato di seguire una dieta a basso contenuto di sodio.

3. COME PRENDERE XYREM

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Per preparare le dosi di Xyrem è importante che, venga utilizzata solo la siringa fornita nella scatola. La siringa di Xyrem ha due diverse scale di misurazione, una delle quali potrebbe essere più utile dell'altra, in base alla dose prescritta dal medico. Guardando ogni singola scala, capirà qual è quella che contiene il segno esatto per la sua dose.

Adulti - Somministrazione di Xyrem da solo

- Per gli adulti la dose iniziale raccomandata è di 4,5 g ogni giorno, somministrata in due dosi separate di 2,25 g.
- Il medico può gradualmente aumentarle la dose fino ad un massimo di 9 g ogni giorno somministrata in due dosi separate di 4,5 g
- Prenda Xyrem per bocca due volte ogni notte.

- Prenda la prima dose al momento di coricarsi e la seconda dose tra 2 ore e mezza e 4 ore più tardi. Può aver bisogno di puntare la sveglia per essere sicuro di svegliarsi per prendere la seconda dose.
- Il cibo diminuisce la quantità di Xyrem assorbita dal corpo. Perciò è meglio prendere Xyrem alla stessa ora –2-3 ore dopo il pasto.
- Prepari entrambe le dosi prima di coricarsi.
- Prenda le dosi entro 24 ore dalla preparazione.

Adolescenti e bambini a partire dai 7 anni di età e peso minimo di 15 kg - Somministrazione di Xyrem da solo

Per gli adolescenti e i bambini a partire dai 7 anni di età e con peso minimo di 15 kg, il medico stabilirà la dose giusta in base al peso corporeo.

Il medico calcolerà la dose giusta per lei. Non superi la dose prescritta per lei.

Adulti - Somministrazione di Xyrem con valproato

Se sta assumendo valproato insieme a Xyrem, la dose di Xyrem sarà adattata dal medico.

- Per gli adulti la dose iniziale raccomandata di Xyrem, se utilizzato con valproato, è di 3,6 g ogni giorno, somministrata in due dosi separate di 1,8 g.
- Assuma la prima dose al momento di coricarsi e la seconda dose tra 2 ore e mezza e 4 ore più tardi.

Adolescenti e bambini a partire dai 7 anni di età e peso minimo di 15 kg - Somministrazione di Xyrem con valproato

Se sta assumendo valproato insieme a Xyrem, la dose di Xyrem sarà adattata dal medico.

Problemi al fegato o ai reni

- Se ha problemi renali, deve considerare un regime dietetico che riduca l'apporto di sodio (sale). Se ha problemi al fegato, la dose iniziale deve essere dimezzata. Il medico può gradualmente aumentare la dose.

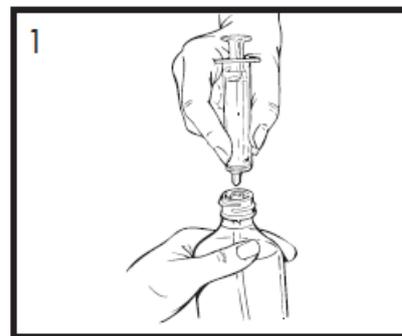
Istruzioni per diluire Xyrem

Le seguenti istruzioni spiegano come preparare Xyrem. È pregato di leggere le istruzioni attentamente e di seguirle passo per passo. Non consentire ai bambini di preparare Xyrem.

Per aiutarla, la scatola di Xyrem contiene un flacone di medicinale, una siringa dosatrice (con due diverse scale di misurazione) e due bicchieri dosatori con capsula di chiusura a prova di bambino.

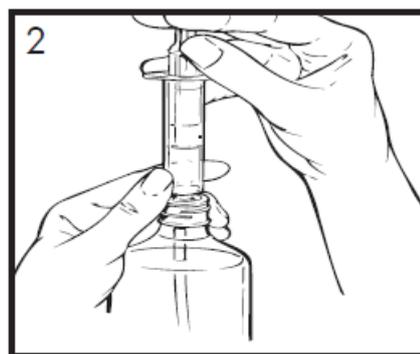
Passaggio 1

- Tolga il tappo del flacone spingendo verso il basso mentre gira il tappo in senso antiorario (verso sinistra).
- Dopo aver tolto il tappo, ponga il flacone verticale sul piano di un tavolo
- L'apertura del flacone è sigillata con un laminato ricoperto di plastica, che deve essere rimosso prima di utilizzare il flacone per la prima volta.
- Tenendo il flacone in posizione verticale, inserisca l'adattatore a pressione nel collo del flacone. Questa operazione è necessaria solo la prima volta che viene aperto il flacone. L'adattatore può quindi essere lasciato sul flacone per tutti i successivi usi.



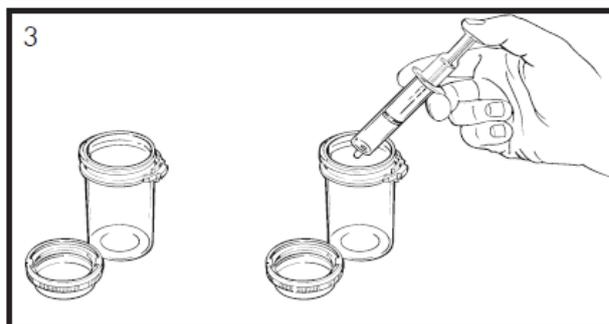
Passaggio 2

- Poi, inserisca la punta della siringa dosatrice nell'apertura centrale del flacone e spinga fermamente verso il basso.
- Tenendo il flacone e la siringa con una mano, prelevi la dose prescritta con l'altra mano tirando il pistone. NOTA: Il medicinale non fluisce nella siringa se il flacone non è tenuto in posizione verticale.



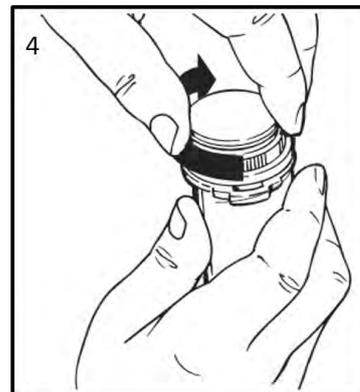
Passaggio 3

- Tolga la siringa dall'apertura centrale del flacone.
- Trasferisca il medicinale dalla siringa in uno dei bicchieri dosatori in dotazione, facendo pressione sul pistone. Ripeta questa operazione per il secondo bicchiere dosatore.
- Aggiunga quindi 60 ml circa di acqua a ciascun bicchiere dosatore (60 ml corrispondono a circa 4 cucchiai da tavola).



Passaggio 4

- Metta i tappi forniti sui bicchieri dosatori e giri ciascun tappo in senso orario (verso destra) finché non produce un clic e non si chiude nella posizione di sicurezza a prova di bambino (Attenzione: il tappo del bicchiere dosatore è reversibile e la chiusura del tappo corretta, a prova di bambino, è garantita solo quando sente il clic).
- Risciacqui la siringa con acqua.
- Appena prima di andare a dormire:
 - I pazienti adulti devono posizionare la seconda dose vicino al letto.
 - Nel caso di adolescenti e bambini a partire dai 7 anni di età il genitore o la persona che si prende cura del bambino non deve lasciare la seconda dose vicino al letto del bambino o a portata di mano del bambino.
 - Può avere necessità di puntare una sveglia per svegliarsi e prendere la seconda dose non prima di 2 ore e mezza e non più tardi di 4 ore dopo la prima dose.



Dopo:

- Tolga il tappo dal primo bicchiere dosatore premendo sulla capsula della chiusura a prova di bambino e girando il tappo in senso antiorario (verso sinistra).
- Beva tutta la prima dose seduto a letto, richiuda il bicchiere, e poi si sdrai subito. Se il bambino dorme più di 8 ore ma meno di 12 ore, la prima dose può essere somministrata dopo che il bambino dorme da 1-2 ore.
- Quando si sveglia o quando sveglia il bambino da 2 ore e mezza a 4 ore più tardi, tolga il tappo dal secondo bicchiere dosatore. Seduto a letto, beva tutta la seconda dose immediatamente prima di sdraiarsi e continuare a dormire. Richiuda il secondo bicchiere.

Se ha l'impressione che l'effetto di Xyrem sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Se prende più Xyrem di quanto deve

I sintomi da sovradosaggio di Xyrem possono includere agitazione, confusione, difficoltà di movimento, difficoltà di respirazione, vista annebbiata, abbondante sudorazione, mal di testa, vomito, diminuzione dello stato di coscienza che porta a coma e crisi epilettiche, sete eccessiva, crampi muscolari e debolezza.

Se prende più Xyrem di quanto non le sia stato detto di assumere, o lo assume accidentalmente, richieda immediatamente assistenza medica urgente. Deve portare con sé il flacone del medicinale con l'etichetta, anche se è vuoto.

Se dimentica di prendere Xyrem

Se dimentica di assumere la prima dose, la prenda appena se ne ricorda e poi continui come descritto prima. Se si dimentica di prendere la seconda dose, la salti e non prenda di nuovo Xyrem fino alla notte successiva. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

In caso di dubbi sull'assunzione della dose di Xyrem

In caso di dubbi riguardo alla somministrazione di una dose, non somministri di nuovo la dose in modo tale da ridurre il rischio di sovradosaggio

Se interrompe il trattamento con Xyrem

Deve continuare a prendere Xyrem per tutto il tempo che le è stato indicato dal medico. Qualora il medicinale venisse sospeso, può constatare il ritorno degli attacchi cataplettici e provare insonnia, mal di testa, ansia, capogiro, disturbi del sonno, sonnolenza, allucinazioni e pensieri anormali.

Se interrompe la terapia con Xyrem per più di 14 giorni consecutivi, deve consultare il medico poiché deve ricominciare ad assumere Xyrem ad un dosaggio ridotto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Questi sono generalmente da lievi a moderati.

Adulti - Effetti collaterali più comuni osservati nell'ambito di studi clinici (che si manifestano nel 10% - 20% dei pazienti):

- capogiro
- nausea
- mal di testa.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Bambini e adolescenti – Effetti collaterali più comuni osservati nell'ambito di uno studio clinico:

- bagnare il letto (18,3%)
- nausea (12,5%)
- vomito (8,7%)
- perdita di peso (8,7%)
- diminuzione dell'appetito (6,7%)
- mal di testa (5,8%)
- capogiro (5,8%)
- pensieri suicidari (1%)
- sensazione di malessere mentale (perdita di contatto con la realtà) (1%).

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Gli effetti indesiderati negli adulti e nei bambini sono gli stessi. Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti di seguito:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- nausea
- capogiro
- mal di testa.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- disturbi del sonno, compresi insonnia, sogni anomali, paralisi nel sonno, sonnolenza, incubi, sonnambulismo, bagnare il letto, eccessiva sonnolenza diurna, difficoltà ad addormentarsi nelle ore centrali della notte
- sensazione di ubriachezza, tremore, confusione/disorientamento, offuscamento della vista, disturbi dell'equilibrio, cadute, sensazione di "giramento" (vertigine),
- sensazione di avvertire il battito cardiaco, aumento della pressione del sangue, difficoltà del respiro
- vomito, dolori allo stomaco, diarrea
- anoressia, diminuzione dell'appetito, perdita di peso
- debolezza, stanchezza, sedazione
- sudorazione
- depressione
- crampi muscolari, gonfiore
- dolore articolare, dolore alla schiena
- disturbi dell'attenzione, riduzione della sensibilità particolarmente al tatto, sensazione tattile anormale, alterazione del gusto
- ansia, nervosismo
- incontinenza urinaria
- russamento, congestione del naso
- eruzione cutanea
- sinusite
- infiammazione del naso e della gola.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- psicosi (un disturbo mentale che può comprendere allucinazioni, discorsi sconnessi o disorganizzati e comportamento agitato)
- paranoia, pensieri anormali, allucinazioni, agitazione, tentativo di suicidio
- difficoltà ad addormentarsi, gambe senza riposo
- perdita di memoria
- mioclono (contrazione involontaria dei muscoli)
- perdita involontaria di feci
- ipersensibilità.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- convulsioni
- diminuzione della profondità o della frequenza del respiro, breve interruzione del respiro durante il sonno
- orticaria
- pensieri suicidari, delirio, pensieri di commettere atti violenti (compreso far del male agli altri)
- irritabilità, aggressione
- euforia
- attacco di panico
- mania/disturbo bipolare
- bocca secca, disidratazione

- gonfiore del viso (angioedema)
- bruxismo (digrignamento dei denti e contrazione della mascella)
- pollachiuria/urgenza della minzione (aumentato bisogno di urinare)
- tinnito (rumore nelle orecchie come un fischio o un ronzio)
- disturbo dell'alimentazione correlato al sonno
- aumento dell'appetito
- perdita di coscienza
- discinesia (ad esempio movimenti degli arti anormali, incontrollati)
- forfora
- aumentato desiderio sessuale
- nicturia (ripetuto bisogno di urinare durante la notte)
- sensazione di soffocamento.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti sopra.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE XYREM

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo (Scad.). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Dopo diluizione nei bicchieri dosatori, la preparazione deve essere usata entro 24 ore.

Dopo l'apertura del flacone di Xyrem, tutto il contenuto che non è stato usato entro 90 giorni dall'apertura deve essere gettato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Xyrem

- Il principio attivo è sodio oxibato. Ciascun ml contiene 500 mg di sodio oxibato.
- Gli eccipienti sono acqua depurata, acido malico e sodio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Xyrem e contenuto della confezione

Xyrem è fornito in un flacone di plastica ambrata da 240 ml contenente 180 ml di soluzione orale ed è chiuso con un tappo di chiusura a prova di bambino. Quando viene fornito il flacone, sull'apertura del flacone sotto al tappo c'è un sigillo costituito da un laminato ricoperto di plastica. Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore a pressione per il flacone, un dosatore a siringa in plastica e due bicchieri dosatori con tappo di chiusura a prova di bambino.

Xyrem è una soluzione da limpida a leggermente opalescente.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgio

Produttore

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

Dovrebbe aver ricevuto dal medico un Pacchetto Informativo su Xyrem, che include un opuscolo su come prendere Xyrem, un foglio informativo con le domande frequenti che i pazienti possono avere e una scheda di allerta per il paziente. Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: +30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 66

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: +356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: +31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tel: +45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: +40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/ Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>
