

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE **ALCOVER 175 mg/ml soluzione orale**

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di soluzione contiene 175 mg di sodio oxibato
Eccipienti con effetti noti: sorbitolo, metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Coadiuvante nelle seguenti terapie :

- nel controllo della sindrome di astinenza da alcol etilico;
- nella fase iniziale del trattamento multimodale della dipendenza alcolica;
- nel trattamento prolungato della dipendenza alcolica resistente ad altri presidi terapeutici, in coesistenza di altre patologie aggravate dall'assunzione di alcol etilico.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

- Controllo terapeutico della sindrome di astinenza da alcol etilico e fase iniziale (primi 60 giorni) del trattamento multimodale della dipendenza alcolica: 50 mg/kg/die, suddivisi in 3 somministrazioni distanziate di almeno quattro ore l'una dall'altra (es. mattino, pomeriggio e sera).
- Trattamento multimodale prolungato (dopo i primi 60 giorni) della dipendenza alcolica: da un minimo di 50 mg/kg/die ad un massimo di 100 mg/kg/die, suddivisi in 3 somministrazioni distanziate di almeno quattro ore l'una dall'altra.

ALCOVER contiene una quantità di principio attivo pari a 175 mg per ogni ml di soluzione, somministrabile con l'apposito misurino dosatore inserito nella confezione.

Schema posologico giornaliero suggerito :
(corrispondente al dosaggio di 50 mg /kg/die)

	<u>Peso corporeo</u>	<u>ml</u>	
ripetere 3 volte	50 kg	5	→ da
	75 kg	7,5	

indicato

100 kg

10

come

Durata del ciclo terapeutico

- 7-10 giorni nel controllo terapeutico della sindrome di astinenza da alcol etilico
- 60 giorni nel trattamento multimodale iniziale della dipendenza alcolica
- oltre 60 giorni nel trattamento multimodale prolungato nella dipendenza alcolica.

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 della succinico semialdeide deidrogenasi.
- Pazienti in trattamento con oppioidi o barbiturici.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il sodio oxibato può potenzialmente indurre depressione respiratoria

Depressione respiratoria e del SNC

Il sodio oxibato può anche potenzialmente indurre depressione respiratoria. Apnea e depressione respiratoria sono state osservate in un soggetto sano a digiuno dopo una singola assunzione di 4,5 g (2,5 volte la dose raccomandata). I pazienti devono essere interrogati riguardo ai segni di depressione del sistema nervoso centrale (SNC) o respiratoria. Particolare cautela deve essere osservata nei pazienti con un disturbo respiratorio sottostante. A causa del più alto rischio di apnea durante il sonno, i pazienti con un BMI \geq 40 kg/m² devono essere controllati attentamente quando assumono sodio oxibato.

•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 principio attivo di Alcover è il sodio oxibato, il quale 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 frequenti dosi ripetute (da 18 a 250 g/die) 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 dosaggi terapeutici, 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 e/o di anomalie 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 malattie depressive e/o tentativi di suicidio devono essere seguiti con particolare attenzione per quanto riguarda l'insorgenza di sintomi depressivi 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.

Apporto di sodio

I pazienti che assumono sodio oxibato avranno un apporto aggiuntivo quotidiano di sodio compreso in un intervallo tra 0,48 g e 1,92 g, con un apporto medio quotidiano di 0,96 g alla dose raccomandata. Un regime dietetico finalizzato alla riduzione dell'apporto di sodio deve essere tenuto in debita considerazione nel trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca, ipertensione o compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

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.

Sebbene l'esperienza maturata nel corso degli studi clinici in pazienti affetti da alcol dipendenza, 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.

Avvertenze su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene metile para-idrossibenzoato e propile para-idrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche, anche ritardate.

Questo medicinale contiene sorbitolo pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di 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/die 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/die 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). 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 tricyclici.

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).

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 sodio oxibato 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 somministrazione contemporanea di sodio oxibato (6 g al giorno) e valproato (1250 mg al 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, inclusi 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

Non è noto se il sodio oxibato e/o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. L'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con il sodio oxibato.

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/die di GHB non hanno dimostrato evidenza di eventi avversi sulla fertilità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare 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 potrebbe essere pericolosa o che richieda la massima attenzione.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono 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.

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 gli reazioni avverse sono elencati 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

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, umore euforico

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

Patologie dell'occhio

Comune: visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigine

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni

Patologie vascolari

Comune: ipertensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea, russamento, congestione nasale

Non nota: depressione respiratoria, apnea notturna

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia, spasmi muscolari, dolore dorsale

Patologie renali e urinarie

Comune: enuresi notturna, incontinenza urinaria

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

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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. E' stata riportata visione offuscata. A dosi più elevate è stato osservato un aumento della profondità del coma. 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.

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 sono state studiate in caso di sovradosaggio da sodio oxibato. Comunque, a causa del rapido metabolismo del sodio oxibato, questi provvedimenti non sono giustificati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nella dipendenza da alcol.
Codice ATC: N07BB49

Il prodotto Alcover è una formulazione per via orale contenente come principio attivo il sodio oxibato, proposta come disassuefacente verso l'uso dell'alcol e per il trattamento delle crisi di astinenza da alcol.

Tale principio attivo è un componente normale del sistema nervoso centrale dei mammiferi; si trova a livello cerebrale a concentrazioni variabili tra 1,78 nM/g nel ratto e 4,1 nM/g nella cavia.

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Il principio attivo fino a dosi di 300 mg/kg non influenza significativamente gli effetti cardiocircolatori indotti da noradrenalina, isoprenalina ed acetilcolina, nel ratto non ha provocato fino a dosi di 500 mg/kg effetti gastro-intestinali rilevabili.

Per quanto riguarda gli effetti sul sistema nervoso centrale si è osservato un incremento dell'attività motoria spontanea alle dosi di 300 e 600 mg/kg ed una riduzione marcata, con perdita dei riflessi di raddrizzamento e sonno, alla dose di 1200 mg/kg.

Studi di farmacodinamica speciale sono stati condotti su ratti resi alcol-dipendenti mediante somministrazioni di etanolo. Già alla dose di 200 mg/kg si è rilevata una diminuzione del 40% del consumo di etanolo, mentre alla dose di 400 mg/kg la riduzione è stata del 70%. La riduzione di assunzione di etanolo si mantiene inoltre a livelli significativi anche alcuni giorni dopo l'interruzione del trattamento.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Dagli studi farmacocinetici su volontario sano emerge che il farmaco viene rapidamente assorbito e, malgrado il T_{max} calcolato sia intorno alla 2^a ora dopo il trattamento, nella realtà già dopo 20 minuti si trovano i valori massimi.

Malgrado il sodio oxibato sia considerato farmaco con eliminazione condizionata da una capacità di saturazione enzimatica, nella realtà delle condizioni sperimentali, che hanno previsto l'impiego a dosi di 25 mg/kg e quindi al di sotto delle capacità di saturazione, la curva di eliminazione è risultata sostanzialmente rettilinea.

A queste dosi si ipotizza un'azione farmacologica precoce e prolungata: il valore di $t_{1/2}$ di circa 4 ore dovrebbe sostanzialmente in una azione di almeno 8 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La preparazione farmaceutica così formulata presenta un livello di tossicità molto basso. Dagli studi farmacologici di tossicità acuta risultano infatti i seguenti dati:

- DL₅₀ per somministrazione orale nel topo = 12,014 g/kg
- DL₅₀ per somministrazione i.p. nel topo = 3,21 g/kg
- DL₅₀ per somministrazione orale nel ratto = 12,36 g/kg
- DL₅₀ per somministrazione i.p. nel ratto = 3,28 g/kg

Studi di tossicità cronica sono stati condotti per 26 settimane nel ratto (a dosi variabili tra 125 e 500 mg/kg/die) e nel cane (a dosi variabili tra 50 e 150 mg/kg/die): gli studi hanno dimostrato che le somministrazioni sono state ben tollerate e non sono state rilevate anomalie morfologiche o funzionali a carico degli animali trattati.

Gli effetti sulla fertilità sono stati condotti su ratti maschi e femmine fino a dosi di 400 mg/kg/die per 4 settimane prima dell'accoppiamento senza rilevare effetti sulla fertilità e sui prodotti del concepimento di prima e seconda generazione.

Sono stati altresì condotti studi di tossicità embrio-fetale e di azione teratogena nel ratto (dosi fino a 400 mg/kg/die) e nel coniglio (dosi fino a 400 mg/kg/die) e studi di tossicità peri e post-natale nel ratto (dosi fino a 400 mg/kg/die) senza riscontrare anomalie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Saccarina sodica, metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato, , sorbitolo, aroma amarena, acido citrico, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

2 anni in confezionamento integro, correttamente conservato.

Dopo la prima apertura: 30 giorni.

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.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

- Flacone in materiale plastico, con chiusura in plastica tipo "child-proof", corredato di misurino dosatore.

Flacone contenente ml 140 di soluzione per uso orale.

- Flacone in materiale plastico, con chiusura in plastica tipo "child-proof".
Scatola contenente 12 flaconi da ml 10 di soluzione per uso orale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.r.l. - Strada Solaro n. 75-77 - Sanremo

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALCOVER 175 mg/ml soluzione orale - flacone da 140 ml AIC n°
027751066

ALCOVER 175 mg/ml soluzione orale - 12 flaconi da 10 ml AIC n°
027751078

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02/08/1991

Data dell'ultimo rinnovo: 01/06/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco