

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **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**

<b>Xyrem può potenzialmente indurre depressione respiratoria</b>
--

#### 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  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> 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).

##### *Tramadol*

Uno studio di interazione farmacologica in adulti sani con sodio oxibato (dose singola di 2,25 g) e tramadol (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 pediatrici, 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 pediatrici 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.**

<b>Studio 2</b>				
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 affetti 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  $\beta$ -ossidazione. Il percorso principale coinvolge un enzima citosolico legato a NADP<sup>+</sup>, 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  $\alpha$ -chetoglutarato. Un percorso alternativo di biotrasformazione coinvolge, attraverso il 3,4-diidrossibutirrato, la  $\beta$ -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 F<sub>1</sub> 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  $\geq 45$  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.