

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxibato sódico Sala 500 mg/ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 500 mg de oxibato de sodio.

Excipiente con efecto conocido: sodio (91 mg/ml)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

La solución oral es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la narcolepsia con cataplejía en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 7 años de edad.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y mantenerse bajo la dirección de un médico con experiencia en el tratamiento de narcolepsia. Los médicos deben observar estrictamente las contraindicaciones, advertencias y precauciones.

Posología

Adulto

La dosis inicial recomendada es de 4,5 g/día de oxibato de sodio repartida en dos dosis iguales de 2,25 g/dosis. La dosis debe ajustarse de acuerdo a la eficacia y tolerabilidad obtenida con el fármaco (ver sección 4.4) hasta un máximo de 9 g/día repartida en dos dosis iguales de 4,5 g/dosis aumentando o disminuyendo la dosis en 1,5 g/día (por ejemplo 0,75 g/dosis). Se recomienda un mínimo de una a dos semanas entre incrementos de dosis. No debe excederse la dosis de 9 g/día debido a la posible aparición de síntomas graves a dosis de 18 g/día o superiores (ver sección 4.4).

No se deben administrar inicialmente dosis individuales de 4,5 g a menos que el paciente se haya ajustado previamente a este nivel.

Cuando oxibato de sodio se administra de forma concomitante con valproato (ver sección 4.5), se recomienda disminuir la dosis de oxibato de sodio un 20%. La dosis de inicio recomendada de oxibato de sodio en este caso es de 3,6 g/día, administrada por vía oral y dividida a su vez en dos dosis iguales de aproximadamente 1,8 g. Si la administración concomitante está justificada, se debe vigilar la respuesta y tolerabilidad del paciente y se debe adaptar la dosis de acuerdo a ello (ver sección 4.4).

Interrupción del tratamiento con Oxibato sódico Sala

Los efectos tras la interrupción del tratamiento con oxibato de sodio no han sido específicamente evaluados en los ensayos clínicos controlados realizados con el producto (ver sección 4.4).

Si el paciente interrumpe la toma del medicamento durante más de 14 días, el ajuste deberá comenzarse desde la dosis más baja.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada es preciso vigilar estrechamente posibles alteraciones en las funciones motora y/o cognitiva que pudieran aparecer al recibir oxibato de sodio (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

La dosis inicial debe reducirse a la mitad en todos los pacientes que presentan insuficiencia hepática, monitorizando estrechamente la respuesta a incrementos de dosis (ver sección 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

Adolescentes y niños a partir de 7 años de edad con un peso corporal mínimo de 15 kg:

Oxibato sódico Sala se administra por vía oral en dos dosis cada noche. Las recomendaciones de dosificación se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1 Dosis de inicio y ajuste de dosis recomendados de oxibato de sodio para pacientes pediátricos

Peso del paciente	Dosis diaria total inicial (se toma en 2 dosis divididas)*	Pauta de ajuste de dosis (hasta el efecto clínico)	Dosis diaria total máxima recomendada
15 kg - <20kg	≤ 1 g/ día	≤ 0,5 g/día/semana	0,2 g/kg/día
20 kg - <30kg	≤ 2 g/día	≤ 1 g/día/semana	
30 kg - <45kg	≤ 3 g/día	≤ 1 g/día/semana	
≥45 kg	≤ 4,5 g/día	≤ 1,5 g/día/semana	9 g/día

*A la hora de acostarse y entre 2,5 y 4 horas más tarde. Para niños que duermen más de 8 horas por noche, el oxibato de sodio puede administrarse después de la hora de acostarse, mientras el niño está en la cama, en dos dosis divididas en partes iguales con entre 2,5 y 4 horas de intervalo entre sí.

La dosis se debe ajustar gradualmente hasta que tenga efecto en función de la eficacia y la tolerabilidad (ver sección 4.4). Se recomienda un periodo mínimo de una a dos semanas entre los incrementos de dosis. Las recomendaciones de dosis de oxibato de sodio (dosis inicial, pauta de ajuste de dosis y dosis máxima) para pacientes pediátricos se basan en el peso corporal. Por lo tanto, se debe comprobar el peso corporal de los pacientes a intervalos regulares, especialmente durante el ajuste de la dosis, para garantizar que se administre la dosis adecuada de oxibato de sodio.

La dosis diaria total máxima recomendada es de 0,2 g/kg/día en pacientes pediátricos con menos de 45 kg de peso. Para pacientes pediátricos que pesen 45 kg o más, la dosis diaria total máxima es de 9 g/día.

Si se utilizan de forma concomitante oxibato de sodio y valproato (ver sección 4.5), se recomienda disminuir la dosis de oxibato de sodio en un 20 %; p. ej., 4,8 g/día en lugar de 6 g/día.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de oxibato de sodio en niños menores de 7 años de edad y, por lo tanto, no se recomienda su uso en niños menores de 7 años. Los niños con un peso inferior a 15 kg no deben recibir oxibato de sodio.

Forma de administración

Oxibato sódico Sala debe tomarse por vía oral antes de acostarse y de nuevo entre 2,5 y 4 horas después. Se recomienda que ambas dosis de Oxibato sódico Sala se preparen al mismo tiempo antes de acostarse. Oxibato sódico Sala viene provisto de una jeringa graduada y dos vasos dosificadores de 75 ml con tapón de seguridad resistente a niños. Cada dosis medida de Oxibato sódico Sala debe dispensarse en el vaso dosificador y diluirse en 60 ml de agua antes de la toma. Dado que los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad del oxibato de sodio, tanto los pacientes adultos como los pediátricos deben tratar de comer varias horas (2-3) antes de acostarse, momento en el que deben tomar la primera dosis de Oxibato sódico Sala. Los pacientes adultos y pediátricos deben tratar de mantener siempre constante el momento de administrar las dosis en relación con las comidas. Las dosis se deben tomar dentro de las 24 horas posteriores a su preparación, o sino desecharlas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

En pacientes con depresión grave.

En pacientes que presentan deficiencia de semialdehído succínico deshidrogenasa.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Oxibato sódico Sala tiene potencial para inducir depresión respiratoria.

Depresión respiratoria y del sistema nervioso central (SNC)

Además, el oxibato de sodio tiene potencial para inducir depresión respiratoria. Antes del tratamiento es preciso evaluar a los pacientes para detectar la apnea del sueño y proceder con cautela al considerar el tratamiento. La apnea y la depresión respiratoria se han observado en pacientes sanos en ayunas tras una dosis única de 4,5 g (dos veces la dosis inicial recomendada). Durante la post-comercialización, se ha observado que el uso del oxibato de sodio podría predisponer a los pacientes a una sensación de ahogo mientras duermen. Se deben valorar en los pacientes posibles signos de depresión respiratoria o del SNC. Deben tomarse precauciones especiales en pacientes con trastornos respiratorios subyacentes. Durante el tratamiento se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria. Debido al mayor riesgo de apnea del sueño, los pacientes con un IMC ≥ 40 kg/m², deben ser vigilados cuando tomen oxibato de sodio.

Aproximadamente el 80 % de los pacientes a los que se administró oxibato de sodio durante los ensayos clínicos recibieron tratamiento concomitante con estimulantes del SNC. No se sabe si hubo un efecto de estos fármacos sobre la respiración nocturna. Antes de incrementar la dosis de oxibato de sodio (ver sección 4.2), los especialistas deben tener en cuenta que más del 50 % de los pacientes que presentan narcolepsia presentan episodios de apnea del sueño.

- *Benzodiazepinas*

Se deberá evitar el uso concomitante de benzodiazepinas y oxibato de sodio, dada la posibilidad de incremento del riesgo de depresión respiratoria.

- *Alcohol y otros depresores del SNC*

El uso combinado de alcohol o cualquier medicamento depresor del SNC con oxibato de sodio puede potenciar los efectos depresores del SNC de oxibato de sodio, así como aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Por lo tanto, los pacientes deberán ser advertidos de los efectos producidos por el uso combinado de alcohol con oxibato de sodio.

- *Inhibidores de la gamma-hidroxibutirato (GHB) deshidrogenasa*

Debido a que se han observado interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas cuando se han administrado de forma conjunta oxibato de sodio y valproato, se requiere precaución en pacientes tratados de forma concomitante con valproato y otros inhibidores de la GHB deshidrogenasa (ver sección 4.5). Si la administración concomitante está justificada, se debe considerar un ajuste de dosis (ver sección 4.2). Además, se debe vigilar cuidadosamente la respuesta y tolerabilidad del paciente y se debe adaptar la dosis de acuerdo a ello.

- *Topiramato*

Tras la administración conjunta de oxibato de sodio y topiramato se notificaron observaciones clínicas de coma y aumento de la concentración plasmática de GHB. Por tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de no utilizar de forma conjunta topiramato y oxibato de sodio (sección 4.5).

Potencial de abuso y dependencia

El oxibato de sodio, sal sódica de GHB, es un principio activo depresor del SNC con un conocido potencial de abuso. Antes del inicio del tratamiento, el especialista deberá analizar en la historia clínica del paciente los posibles antecedentes o la predisposición al consumo de drogas para realizar un estrecho seguimiento de los casos positivos. Debe vigilarse rutinariamente a los pacientes y, en caso de sospecha de abuso, el tratamiento con oxibato sódico debe interrumpirse.

Se han notificado casos de dependencia tras un uso ilícito de GHB con una frecuencia de dosis repetida (de 18 a 250 g/día) superior al rango de dosis terapéutico. Aunque no existe una evidencia clara de aparición de dependencia en pacientes que reciben oxibato de sodio a dosis terapéuticas no se puede excluir esta posibilidad.

Pacientes con porfiria

El oxibato de sodio se considera inseguro en pacientes que presentan porfiria, ya que ha demostrado actividad porfirogénica en animales o modelos *in vitro*.

Efectos neuropsiquiátricos

Los pacientes pueden percibir cierto grado de confusión mientras permanecen en tratamiento con oxibato de sodio. Si esto ocurre, deberán ser observados, y se considerará una intervención individual apropiada. Otros efectos neuropsiquiátricos incluyen ansiedad, psicosis, paranoia, alucinaciones y agitación. La aparición de trastornos de pensamiento incluidos pensamientos de cometer actos violentos (entre ellos,

hacer daño a otros) y/o anomalías en la conducta en pacientes tratados con oxibato de sodio requieren una observación inmediata y minuciosa.

La aparición de depresión en pacientes tratados con oxibato de sodio requiere una cuidadosa e inmediata observación. Los pacientes con historial previo de trastornos afectivos (incluidos enfermedad depresiva, ansiedad o trastorno bipolar), intento de suicidio y psicosis deberán ser supervisados vigilando especialmente la aparición de síntomas de depresión y/o ideación suicida mientras reciben oxibato de sodio. El uso de Oxibato de sodio está contraindicado en casos de depresión grave (sección 4.3).

Si un paciente experimenta incontinencia urinaria o fecal durante la terapia con oxibato de sodio, se deberán realizar las pruebas pertinentes para excluir etiologías subyacentes.

Se ha notificado sonambulismo en pacientes tratados con oxibato de sodio en los ensayos clínicos. No está claro si algunos de ellos o todos estos episodios corresponden a verdadero sonambulismo (parasomnia ocurrida durante el sueño no-REM) o a cualquier otro trastorno clínico específico. El riesgo de herida o autolesión deberá tenerse en cuenta en cualquier paciente con sonambulismo, por lo tanto, los episodios de sonambulismo deberán ser analizados adecuadamente, tomando las medidas que correspondan.

Población pediátrica

Supervisión durante la fase de ajuste de la dosis

La tolerabilidad del paciente, especialmente con respecto a posibles signos del sistema nervioso central y depresión respiratoria, deben ser supervisados cuidadosamente con cada incremento de la dosis durante el ajuste. Para una supervisión minuciosa, los padres/cuidadores deben observar la respiración del niño después de la ingesta del oxibato de sodio para evaluar si hay alguna anomalía en la respiración durante las primeras dos horas; por ejemplo: mala respiración, apnea del sueño, cianosis de labios/cara. Si se observa alguna anomalía en la respiración, se debe buscar asistencia médica. Si se observa alguna anomalía después de la primera dosis, no debe administrarse la segunda dosis. Si no se observa ninguna anomalía, se puede administrar la segunda dosis. La segunda dosis no debe administrarse antes de 2,5 horas ni después de 4 horas tras la administración de la primera dosis. En casos individuales, p. ej., si no está seguro de que los padres/cuidadores puedan hacer una supervisión cuidadosa como se describe, no se recomienda usar el oxibato de sodio a menos que se puede organizar una supervisión médica del tratamiento.

En caso de duda sobre la administración de una dosis, no vuelva a administrar la dosis para reducir el riesgo de sobredosis.

Pérdida de peso

La pérdida de peso es frecuente entre los pacientes tratados con oxibato de sodio (ver sección 4.8). En pacientes pediátricos, es importante comprobar el peso a intervalos regulares, especialmente durante el ajuste de la dosis, para garantizar que se administre la dosis adecuada de oxibato de sodio (ver sección 4.2).

Acontecimientos neuropsiquiátricos

En niños y adolescentes se debe tener especial cuidado al evaluar cualquier posible depresión o tendencia suicida antes de iniciar el tratamiento con oxibato de sodio (ver sección 4.8) y se debe controlar cualquier acontecimiento que pueda surgir durante el tratamiento.

Alcohol y depresores del SNC

Dado el riesgo de consumo de alcohol entre los adolescentes, hay que tener en cuenta que el alcohol puede aumentar aún más los efectos depresores del SNC y respiratorios del oxibato de sodio en niños y adolescentes que toman oxibato de sodio (ver sección 4.5).

Ingesta de sodio

Este medicamento contiene 182,24 mg de sodio por dosis de 1 g de oxibato de sodio, equivalente al 9,11 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

La dosis máxima diaria de este medicamento es equivalente al 82 % de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS para el sodio. Oxibato sódico Sala tiene un elevado contenido en sodio. Por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta baja en sal (sodio).

Se deben considerar medidas para reducir la ingesta de sodio en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o función renal comprometida (ver las secciones 4.2 y 4.9).

Pacientes de edad avanzada

Existe una experiencia muy limitada con oxibato de sodio en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, en pacientes de edad avanzada que estén recibiendo oxibato de sodio, deberá vigilarse estrechamente la aparición de trastornos de la función motora y/o cognitiva.

Pacientes epilépticos

Se han observado crisis epilépticas en pacientes tratados con oxibato de sodio. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de oxibato de sodio en pacientes con epilepsia, por lo que no se recomienda su uso.

Efecto rebote y síndrome de retirada

Los efectos tras la interrupción del tratamiento con oxibato de sodio no han sido específicamente valorados en los ensayos clínicos controlados. En algunos pacientes, la cataplejía puede reaparecer con una frecuencia superior al abandonar la terapia con oxibato de sodio, sin embargo esto se puede deber a la propia historia natural de la enfermedad. Aunque la experiencia en ensayos clínicos con oxibato de sodio a dosis terapéuticas en pacientes que presentan narcolepsia/cataplejía no muestra una evidencia clara de síndrome de abstinencia, en raras ocasiones se observaron efectos como insomnio, dolor de cabeza, ansiedad, vértigo, trastornos del sueño, somnolencia, alucinación y trastornos psicóticos, tras la interrupción del GHB.

Materiales de formación

Para ayudar a los prescriptores y a los pacientes/cuidadores, se les proporcionará información importante sobre Oxibato sódico Sala en los materiales de formación. En particular, los materiales harán hincapié en que, para pacientes pediátricos, debe realizarse una evaluación inicial del paciente con respecto al crecimiento y la capacidad de aprendizaje, y que, además de cualquier efecto adverso, cualquier cambio en

el comportamiento (social y de aprendizaje), se debe notificar al profesional sanitario del niño.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso combinado de alcohol con oxibato de sodio puede potenciar los efectos depresores del oxibato de sodio sobre el sistema nervioso central. Los pacientes deberán ser advertidos en contra del uso de cualquier bebida alcohólica con oxibato de sodio.

El oxibato de sodio no debe usarse en combinación con hipnóticos sedantes u otros depresores del SNC.

Hipnóticos sedantes

Los estudios de interacción farmacológica, en adultos sanos con oxibato sódico (una dosis única de 2,25 g) y lorazepam (una dosis única de 2 mg) y tartrato de zolpidem (una dosis única de 5 mg) no demostraron interacción farmacocinética. Se observó un aumento de la somnolencia después de la administración concomitante de oxibato de sodio (2,25 g) y lorazepam (2 mg). No se ha evaluado la interacción farmacodinámica con zolpidem. Cuando se combinan dosis más altas de hasta 9 g/día de oxibato de sodio con dosis más altas de hipnóticos (dentro de la dosis recomendada) no se pueden excluir interacciones farmacodinámicas asociadas con síntomas de depresión del SNC y/o depresión del sistema respiratorio (ver sección 4.3).

Tramadol

Un estudio de interacción farmacológica, en adultos sanos con oxibato sódico (una dosis única de 2,25 g) y tramadol (una dosis única de 100 mg), no demostró interacción farmacocinética /farmacodinámica. Cuando se combinan dosis más altas de hasta 9 g/día de oxibato de sodio con dosis más altas de opioides (dentro de la dosis recomendada) no se pueden excluir interacciones farmacodinámicas asociadas con síntomas de depresión del SNC y/o depresión del sistema respiratorio (ver sección 4.3).

Antidepresivos

Los estudios de interacción farmacológica en adultos sanos no demostraron interacciones farmacocinéticas entre el oxibato de sodio (una dosis única de 2,25 g) y el antidepresivo clorhidrato de protriptilina (una dosis única de 10 mg) y duloxetina (60 mg en el estado de equilibrio). No se observó efecto adicional sobre la somnolencia cuando se compara con dosis únicas de oxibato de sodio solo (2,25 g) y oxibato de sodio (2,25 g) en combinación con duloxetina (60 mg en el estado de equilibrio). Se han usado antidepresivos en el tratamiento de la cataplejía. No se puede excluir un posible efecto aditivo entre los antidepresivos y el oxibato de sodio. La frecuencia de las reacciones adversas se ha incrementado cuando se administra oxibato de sodio conjuntamente con antidepresivos tricíclicos.

Modafinilo

Un estudio de interacción farmacológica en adultos sanos no demostró interacción farmacocinética entre el

oxibato sódico (una única dosis de 4,5 g) y modafinilo (una dosis única de 200 mg). El oxibato de sodio se ha administrado de manera asociada con medicamentos estimulantes del SNC en aproximadamente el 80 % de pacientes en los estudios clínicos en narcolepsia. Se desconoce si esto afecta la respiración durante la noche.

Omeprazol

La administración combinada con omeprazol no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de oxibato de sodio. La dosis de oxibato de sodio, por lo tanto, no requiere ajuste cuando se administra de manera concomitante con inhibidores de la bomba de protones.

Ibuprofeno

Estudios de interacción farmacológica en adultos sanos no demostraron interacciones farmacocinéticas entre el oxibato de sodio y el ibuprofeno.

Diclofenaco

Estudios de interacción farmacológica en adultos sanos no demostraron interacciones farmacocinéticas entre el oxibato de sodio y el diclofenaco. La administración conjunta de oxibato de sodio y diclofenaco en voluntarios sanos redujo el déficit de atención provocado por la administración de Oxibato sódico Sala únicamente, tal como se midió mediante tests psicométricos.

Inhibidores de la GHB deshidrogenasa

Dado que el oxibato de sodio es metabolizado por la GHB deshidrogenasa, hay un riesgo potencial de interacción con medicamentos que estimulan o inhiben esta enzima (por ejemplo valproato, fenitoina o etosuximida) (ver sección 4.4).

La administración conjunta de oxibato de sodio (6 g al día) y valproato (1250 mg al día) produjo un aumento en la exposición a oxibato de sodio de aproximadamente un 25% sin cambio significativo en la C_{max}. No se observó efecto en la farmacocinética de valproato. Los efectos farmacodinámicos resultantes, incluyendo el aumento de los trastornos de la función cognitiva y de la somnolencia fueron mayores con la administración conjunta que los observados con cualquiera de los medicamentos por separado. Si la administración concomitante está justificada, se debe vigilar la respuesta y tolerabilidad del paciente y se deben realizar ajustes de dosis si se requiere (ver sección 4.2).

Topiramato

Cuando se utiliza oxibato de sodio de forma concomitante con topiramato no se pueden excluir posibles interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, ya que se han notificado observaciones clínicas de coma y aumento de la concentración plasmática de GHB en paciente(s) en tratamiento concomitante con oxibato de sodio y topiramato (sección 4.4).

Estudios *in-vitro* con agregados de microsomas hepáticos humanos indican que el oxibato de sodio no inhibe de forma significativa las actividades de las isoenzimas hepáticas (ver sección 5.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios en animales no han mostrado evidencias de teratogenicidad, sin embargo se ha observado embrioletalidad en estudios en ratas y conejos (ver sección 5.3).

Los datos obtenidos de un número limitado de mujeres embarazadas expuestas durante el primer trimestre indican un posible incremento de abortos espontáneos. Hasta la fecha no hay otros datos epidemiológicos relevantes disponibles. Datos limitados en mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo no indican toxicidad malformativa ni fetal/neonatal del oxibato de sodio.

No se recomienda el uso de oxibato de sodio durante el embarazo.

Lactancia

El oxibato de sodio y/o sus metabolitos se excretan a través de la leche materna. Se han observado cambios en los modelos de sueño en los lactantes de madres expuestas, los cuales pueden ser consistentes con los efectos del oxibato de sodio sobre el sistema nervioso. No debe usar Oxibato de sodio durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto del oxibato de sodio sobre la fertilidad. Estudios en ratas macho y hembra a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día de GHB no mostraron evidencia de efecto adverso sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de oxibato de sodio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Los pacientes no deben emprender actividades que requieran una alerta mental completa o coordinación motora, como utilizar maquinaria o conducir, durante al menos 6 horas después de la toma de oxibato de sodio.

Desde que los pacientes comienzan a recibir oxibato de sodio, hasta que descubren si el medicamento les induce algún otro efecto al día siguiente, deberán mantener un cuidado extremo en la conducción de vehículos, manejo de maquinaria pesada, o al realizar cualquier otra tarea que pudiera resultar peligrosa o requerir una alerta mental completa.

En los pacientes pediátricos, se aconseja que los médicos y los padres o cuidadores tengan en cuenta que si la proporción entre la dosis diaria y el peso corporal supera 0,1 g/kg/día, el tiempo de espera puede ser de más de 6 horas, en función de la sensibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Estudios clínicos

El perfil de seguridad fue cualitativamente igual en estudios con adultos y niños.

En adultos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son mareo, náuseas y dolor de cabeza, presentes en un 10% a 20% de los pacientes. Las reacciones adversas más graves son intento de suicidio, psicosis, depresión respiratoria y convulsión.

En adultos, la eficacia y la seguridad del oxibato de sodio en el tratamiento de los síntomas de la narcolepsia se establecieron en cuatro ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos, en pacientes con narcolepsia con cataplejía, excepto para un ensayo en el que no se requirió la cataplejía para participar. Se llevaron a cabo dos estudios fase 3 y uno fase 2, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo para evaluar la indicación de oxibato de sodio en fibromialgia en adultos. Además, se llevaron a cabo estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de interacción cruzada fármaco-fármaco con ibuprofeno, diclofenaco y valproato en sujetos adultos sanos, que se resumen en la sección 4.5.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos, se han notificado reacciones adversas en la experiencia post-comercialización. No siempre es posible estimar de forma fiable la frecuencia de su incidencia en la población a tratar.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se incluyen de acuerdo a la Clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Frecuencia estimada: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: nasofaringitis, sinusitis

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: anorexia, disminución del apetito

Frecuencia no conocida: deshidratación, aumento del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, cataplejía, ansiedad, sueños anormales, estado de confusión, desorientación, pesadillas, sonambulismo, trastornos del sueño, insomnio, insomnio medio o de mantenimiento, nerviosismo

Poco frecuentes: intento de suicidio, psicosis, paranoia, alucinaciones, pensamiento anormal, agitación, insomnio inicial

Frecuencia no conocida: ideación suicida, ideación homicida, agresividad, estado de ánimo eufórico, trastornos alimenticios relacionados con el sueño, ataque de pánico, manía/trastorno bipolar, delirio, bruxismo, irritabilidad y libido aumentada.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareo, cefalea

Frecuentes: parálisis del sueño, somnolencia, temblor, trastornos del equilibrio, alteración de atención, hipoestesia, parestesia, sedación, disgeusia

Poco frecuentes: mioclonía, amnesia, síndrome de piernas inquietas

Frecuencia no conocida: convulsión, pérdida de conciencia, disquinesia

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo

Frecuencia no conocida: tinnitus

Trastornos cardiacos

Frecuentes: palpitaciones

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea, ronquidos, congestión nasal

Frecuencia no conocida: depresión respiratoria, apnea del sueño, sensación de ahogo

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas (la frecuencia de náuseas es mayor en mujeres que en hombres)

Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal superior

Poco frecuentes: incontinencia fecal

Frecuencia no conocida: boca seca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: hiperhidrosis, erupción

Frecuencia no conocida: urticaria, angioedema, seborrea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: enuresis nocturna, incontinencia urinaria

Frecuencia no conocida: polaquiuria, urgencia urinaria, nocturia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia, fatiga, sensación de embriaguez, edema periférico

Exploraciones complementarias

Frecuentes: aumento de la presión sanguínea, pérdida de peso

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: caídas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En algunos pacientes, la cataplejía puede reaparecer con una frecuencia más elevada al abandonar la terapia con oxibato de sodio, sin embargo esto puede deberse a la propia variabilidad normal de la enfermedad. Aunque la experiencia en ensayos clínicos con oxibato de sodio a dosis terapéuticas en pacientes que presentan narcolepsia/cataplejía no muestra una clara evidencia de síndrome de abstinencia, en raras ocasiones se observaron reacciones adversas como insomnio, dolor de cabeza, ansiedad, vértigo, trastornos del sueño, somnolencia, alucinaciones, y trastornos psicóticos, tras la interrupción de GHB.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En la población pediátrica, la eficacia y la seguridad del oxibato de sodio para el tratamiento de los síntomas de narcolepsia con cataplejía, se estableció en un estudio multicéntrico, de fase II/III, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado-de retirada.

En un estudio llevado a cabo en niños y adolescentes, los AAST relacionados que se notificaron con más frecuencia fueron enuresis (18,3 %), náuseas (12,5 %), vómitos (8,7 %), pérdida de peso (8,7 %), disminución del apetito (6,7 %), dolor de cabeza (5,8 %) y mareos (5,8 %). También se describieron como reacciones adversas al fármaco pensamientos suicidas (1 %) y psicosis aguda (1 %) (ver sección 4.4 y sección 6).

En algunos niños de entre 7 y <18 años, la vigilancia post-comercialización ha demostrado que el oxibato de sodio se interrumpió debido a comportamiento anómalo, agresividad y alteración del estado de ánimo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La información sobre signos y síntomas asociados a la sobredosis con oxibato de sodio es limitada. La mayor parte de datos derivan del uso ilícito de GHB. El oxibato de sodio es la sal sódica de GHB. Los efectos adversos asociados al síndrome de abstinencia se han observado con dosis superiores al rango terapéutico.

Síntomas

Los pacientes han mostrado diferentes grados de alteraciones de la conciencia que pueden fluctuar rápidamente entre un estado confusional combativo, agitado con ataxia y coma. Se puede observar emesis (incluso con estado de conciencia alterado), sudoración, cefalea, y habilidades psicomotrices disminuidas. También se ha notificado visión borrosa. A dosis más elevadas se ha observado un incremento en la profundidad del coma, además de acidosis. Se han notificado mioclonías y ataques tónico-clónicos. Hay casos donde la frecuencia y profundidad de la respiración se han visto comprometidas y situaciones de depresión respiratoria donde la vida podría verse amenazada, haciendo necesaria la intubación y ventilación artificial. Se ha notificado respiración de Cheyne-Stokes y apnea. La bradicardia e hipotermia pueden acompañarse de inconsciencia, así como de hipotonía muscular, pero con los reflejos tendinosos intactos. La bradicardia responde a la administración de atropina intravenosa. Se han notificado acontecimientos de hipernatremia con alcalosis metabólica con el uso concomitante de una infusión de NaCl.

Tratamiento

Si se sospecha de ingesta asociada de otras sustancias, debe tenerse en cuenta el lavado gástrico. Dado que la emesis puede producirse durante la pérdida de conciencia, se deberá garantizar la posición adecuada (decúbito lateral izquierdo) y la protección de la vía aérea mediante intubación. Aunque el reflejo nauseoso puede no aparecer en pacientes en coma profundo, hasta los pacientes inconscientes pueden oponerse de manera activa a la intubación, por lo que debe considerarse una inducción rápida de la misma (sin administración previa de sedantes).

Tras la administración de flumazenilo no cabe esperar reversión alguna de los efectos depresores centrales del oxibato de sodio. No hay pruebas suficientes para recomendar el empleo de naloxona en el tratamiento de la sobredosis con GHB. No se ha estudiado el empleo de hemodiálisis u otras formas de eliminación extracorpórea del medicamento en sobredosis de oxibato de sodio, aunque se han notificado casos de

acidosis debido a la sobredosis con GHB. Sin embargo, no se pueden recomendar estas medidas debido al rápido metabolismo del oxibato de sodio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX04

Mecanismo de acción

El oxibato de sodio es un depresor del SNC que reduce la excesiva somnolencia diurna y la cataplejía en pacientes que presentan narcolepsia y modifica la arquitectura del sueño reduciendo el sueño nocturno fragmentado. No se conoce el mecanismo exacto por el cual el oxibato de sodio produce un efecto, sin embargo parece que el oxibato de sodio actúa promoviendo el sueño de onda lenta (delta) y consolidando el sueño nocturno. El oxibato de sodio administrado antes del sueño nocturno, aumenta las fases 3 y 4 del sueño y aumenta la latencia de sueño, mientras reduce la frecuencia de inicio de períodos de sueño REM (SOREMPs). También pueden estar implicados otros mecanismos que permanecen aún sin aclarar. Más del 80% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, recibían tratamiento concomitante con fármacos estimulantes.

Adultos

La efectividad del oxibato de sodio en el tratamiento de los síntomas de la narcolepsia se ha establecido en cuatro ensayos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego de grupos paralelos y controlados con placebo (Ensayos 1, 2, 3 y 4) en pacientes con narcolepsia con cataplejía excepto el Ensayo 2, donde la cataplejía no fue un requisito para incluirse en el ensayo. Se permitió el uso concomitante de estimulantes en todos los ensayos (excepto en la fase de tratamiento activo del Ensayo 2); se retiraron los antidepresivos antes del tratamiento activo en todos los ensayos con la excepción del Ensayo 2. En cada ensayo, la dosis diaria se dividía en dos dosis iguales. La primera dosis se administraba cada noche antes de acostarse y la segunda dosis entre 2,5 y 4 horas más tarde.

Tabla 2 Resumen de resultados de ensayos clínicos realizados utilizando el oxibato de sodio para el tratamiento de la narcolepsia

Ensayo	Eficacia Primaria	N	Eficacia Secundaria	Duración	Tratamiento activo y Dosis (g/día)
Ensayo 1	EDS (ESS); CGI-c	246	MWT/Arquitectura del sueño/ Cataplejía /Siestas/FOSQ	8 semanas	Oxibato de sodio 4,5 -9
Ensayo 2	EDS (MWT)	231	Arquitectura del sueño /	8 semanas	Oxibato de

			ESS/CGI-c/ Siestas		sodio 6 – 9 Modafinilo 200- 600 mg
Ensayo 3	Cataplejía	136	EDS (ESS)/CGI-c/ Siestas	4 semanas	Oxibato de sodio 3 -9
Ensayo 4	Cataplejía	55	Ninguno	4 semanas	Oxibato de sodio 3 -9

EDS – Somnolencia diurna excesiva; ESS – Escala de Somnolencia Epworth; MWT – Test de mantenimiento de la vigilia; Siestas – Número de siestas diurnas involuntarias; CGI-c – Impresión Global Clínica de Cambio; FOSQ – Resultados Funcionales del Cuestionario del sueño

El Ensayo 1 incluyó 246 pacientes con narcolepsia e incorporó un periodo de una semana de escalada de dosis. Las medidas primarias de la eficacia fueron cambios en la somnolencia diurna excesiva medida mediante la Escala de Somnolencia Epworth (EES), y el cambio en la severidad general de los síntomas de narcolepsia del paciente evaluados por el investigador usando la medida de la Impresión Global Clínica de Cambio (CGI-c).

Tabla 3 Resumen de la EES en el Ensayo 1

Escala de Somnolencia Epworth (ESS; rango 0-24)				
Grupo de dosis [g/día (n)]	Punto de referencia	Punto final	Cambio medio desde el punto de referencia	Cambio desde el punto de referencia comparado con placebo (valor p)
Placebo (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	<0,001

Tabla 4 Resumen de CGI-c en el Ensayo 1

Impresión Clínica Global de cambio (CGI-c)		
Grupo de dosis [g/día (n)]	Respondedores* N (%)	Cambio desde el punto de referencia comparado con placebo (valor p)
Placebo (60)	13 (21,7)	-
4,5 (68)	32 (47,1)	0,002
6 (63)	30 (47,6)	<0,001
9 (55)	30 (54,4)	<0,001

*Los datos CGI-c se analizaron considerando a los respondedores como pacientes que mejoraron muchísimo o mucho.

En el Ensayo 2 se compararon los efectos del oxibato de sodio administrado por vía oral, modafinilo y oxibato de sodio + modafinilo, con placebo en el tratamiento de la somnolencia diurna en la narcolepsia. Durante el periodo doble ciego de 8 semanas, los pacientes tomaron modafinilo a la dosis establecida o el placebo equivalente. La dosis de oxibato de sodio o placebo equivalente fue 6 g/día durante las 4 primeras

semanas y se aumentó hasta 9 g/día durante las 4 semanas restantes. La medida primaria de la eficacia fue la somnolencia diurna excesiva medida por respuesta objetiva en MWT.

Tabla 5 Resumen de MWT en el Ensayo 2

ENSAYO 2				
Grupo de dosis	Punto de referencia	Punto final	Cambio medio desde el punto de referencia	Punto final comparado con placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Oxibato de sodio (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinilo (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Oxibato de sodio + Modafinilo (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

En el Ensayo 3 se incluyeron 136 pacientes narcolépticos con cataplejía de moderada a severa (media de 21 ataques de cataplejía por semana) en el punto de referencia. La medida primaria de la eficacia en este ensayo fue la frecuencia de los ataques de cataplejía.

Tabla 6 Resumen de Resultados en el Ensayo 3

Dosis	Número de sujetos	Ataques de Cataplejía		
		Punto de referencia	Cambio medio desde el punto de referencia	Cambio desde el punto de referencia comparado con Placebo (valor p)
Ensayo 3				
		Ataques medios/semana		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/día	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/día	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/día	33	23,5	-16	0,0008

En el Ensayo 4 se incluyeron 55 pacientes narcolépticos que habían estado tomando oxibato de sodio durante 7 – 44 meses. Los pacientes fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con oxibato de sodio a su dosis estable o placebo. El Ensayo 4 se designó específicamente para evaluar la eficacia continuada del oxibato de sodio tras el uso prolongado. La medida primaria de la eficacia en este ensayo fue la frecuencia de los ataques de cataplejía.

Tabla 7 Resumen de Resultados en el Ensayo 4

Grupo Tratamiento	Número de sujetos	Ataques de cataplejía		
		Punto de referencia	Cambio medio desde el punto de	Cambio desde el punto de referencia
Ensayo 4				

		referencia	comparado con Placebo (valor p)	
		Ataques medios/2 semanas		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Oxibato de sodio	26	1,9	0	p<0,001

En el Ensayo 4, la respuesta fue numéricamente similar para los pacientes tratados con dosis de 6 a 9 g/día, pero no se observó ningún efecto en pacientes tratados con dosis inferiores a 6 g/día.

Población pediátrica

La eficacia del oxibato de sodio en pacientes pediátricos con narcolepsia con cataplejía, se estableció en un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado-de retirada.

Este estudio demostró la eficacia clínica del oxibato de sodio en el tratamiento de la cataplejía y el exceso de somnolencia diurna (ESD) de la narcolepsia en sujetos pediátricos.

Se aleatorizó a 63 pacientes de la población de eficacia, en la que la variable principal de la eficacia de este ensayo era el cambio en el número de crisis de cataplejía semanales entre las dos últimas semanas del periodo de dosis estable y el periodo doble ciego.

Durante el periodo doble ciego, la mediana (Q1, Q3) del cambio desde el momento inicial (p. ej., las 2 últimas semanas del periodo de dosis estable) en el número de crisis de cataplejía semanales fue de 12,71 (3,44, 19,77) para los pacientes aleatorizados a placebo y de 0,27 (-1,00, 2,50) para los pacientes aleatorizados a oxibato de sodio.

Tabla 8 Resumen de los resultados del estudio 13-005 en niños/adolescentes

Grupo de tratamiento	Número de pacientes	Número semanal de crisis de cataplejía (mediana)		
		Inicio (es decir, 2 últimas semanas del periodo de dosis estable)	Período doble ciego	Cambio desde el inicio
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Oxibato de sodio	31	3,50	3,77	0,27
Valor de p				< 0,0001

Cuando se llevaron a cabo análisis de los subgrupos por grupo de edad (7-11 años y 12-17 años) para la variable principal, se observaron resultados parecidos. Durante el periodo de tratamiento doble ciego, entre los sujetos de 7 a 11 años, la mediana (Q1, Q3) del cambio desde el inicio en el número semanal de crisis de cataplejía fue de 18,32 (7,58, 35,75) para los sujetos aleatorizados a placebo y de 0,13 (-1,15, 2,05) para los sujetos aleatorizados a oxibato de sodio (p <0,0001). Durante el periodo de tratamiento doble ciego, entre los sujetos de 12 a 17 años, la mediana (Q1, Q3) del cambio desde el inicio en el número semanal de crisis de cataplejía fue de 9,39 (1,08, 16,12) para los sujetos aleatorizados a placebo y de 0,58 (-0,88, 2,58) para los sujetos aleatorizados a oxibato de sodio (p = 0,0044).

Durante el periodo de tratamiento doble ciego, la mediana (Q1, Q3) del cambio en la variable secundaria (cambio en las puntuaciones de la ESS) desde el inicio (que se produjo en la visita 3, al final del periodo de dosis estable) en la Escala de somnolencia de Epworth para niños y adolescentes (ESS-CHAD), la puntuación fue de 3,0 (1,0, 5,0) para los sujetos aleatorizados a placebo y de 0,0 (- 1,0, 2,0) para los sujetos aleatorizados a oxibato de sodio. La comparación del cambio de clasificación desde el momento inicial entre los tratamientos fue estadísticamente significativa (p = 0,0004) cuando se analizó mediante un modelo de ANCOVA con el tratamiento como factor y el valor inicial de clasificación como covariable.

Los sujetos aleatorizados a placebo tuvieron, por término medio, una puntuación mayor en la ESS (CHAD) en el momento inicial en comparación con los que recibieron oxibato de sodio.

Tabla 9 Resumen de la puntuación de la ESS (CHAD) durante el periodo de tratamiento doble ciego (población de eficacia)

Grupo de tratamiento	Número de pacientes	Cambio en la puntuación de la ESS (CHAD) (mediana)		
		Inicio (visita 3, final del periodo de dosis estable)	Final del periodo de tratamiento doble ciego ,(visita 4)	Cambio desde el inicio
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Oxibato de sodio	31	8,0	9,0	0,0
Valor de p				0,0004

Abreviaturas: ESS (CHAD) = Escala de somnolencia de Epworth para niños y adolescentes

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El oxibato de sodio se absorbe rápidamente y casi completamente tras su administración oral; las comidas ricas en grasas retrasan y disminuyen su absorción. Se elimina principalmente en forma de metabolitos con una semivida de 0,5 a 1 hora. La farmacocinética no es lineal con un área bajo la curva frente a tiempo que se incrementa en 3,8 veces cuando se duplica la dosis (de 4,5 g hasta 9 g) La farmacocinética no se altera con dosis repetidas.

Absorción

El oxibato de sodio se absorbe rápidamente tras su administración oral con una biodisponibilidad absoluta aproximada del 88 %. Las concentraciones plasmáticas máximas medias (1er y 2º pico) tras la administración de una dosis diaria de 9 g, repartida en dos dosis equivalentes, administradas cada cuatro horas, fueron 78 y 142 µg (microgramos)/ml, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima (Tmax) osciló de 0,5 a 2 horas en ocho estudios farmacocinéticos. Tras la administración oral, los niveles plasmáticos de oxibato de sodio aumentan más con el incremento de la dosis de lo que cabría esperar proporcionalmente. No se han estudiado dosis únicas superiores a 4,5 g. La administración de oxibato de sodio inmediatamente después de una comida rica en grasa tuvo como resultado una absorción retrasada (la Tmax media aumentó de 0,75 h a 2,0 h) y una reducción de la concentración plasmática máxima (Cmax) -un 58% de media -y de la exposición sistémica (AUC) – un 37% de media.

Distribución

El oxibato de sodio es un compuesto hidrófilo con un volumen aparente de distribución promedio de 190-384 ml/kg. Con concentraciones de oxibato de sodio entre 3 y 300 µg (microgramos)/ml, menos del 1% se presenta unido a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Estudios en animales indican que el metabolismo es la vía principal de eliminación del oxibato de sodio, produciendo dióxido de carbono y agua mediante el ciclo del ácido tricarbóxico (Krebs) y secundariamente por β -oxidación. La vía primaria implica una enzima citosólica ligada a NADP⁺, la GHB deshidrogenasa, que cataliza la conversión de oxibato de sodio a succinato semialdehído, que es biotransformado a ácido succínico por la succinato semialdehído deshidrogenasa. El ácido succínico entra en el ciclo Krebs donde es metabolizado a dióxido de carbono y agua. Una segunda enzima oxidoreductasa mitocondrial, una transhidrogenasa, también cataliza la conversión a semialdehído succínico en presencia de α -cetoglutarato. Una vía alternativa de biotransformación supone la β -oxidación vía 3,4-dihidroxi-butirato a Acetil CoA, que también se incorpora al ciclo del ácido cítrico para dar lugar a la formación de dióxido de carbono y agua. No se han identificado metabolitos activos.

Los estudios *in vitro* con agregados de microsomas hepáticos humanos indican que el oxibato de sodio no inhibe significativamente las actividades de las isoenzimas hepáticas: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A, hasta concentraciones de 3 mM [378 μ g (microgramos)/ml]. Estos niveles son bastante más elevados que los alcanzados con dosis terapéuticas.

Eliminación

El aclaramiento de oxibato de sodio se realiza casi completamente por biotransformación a dióxido de carbono, que es eliminado a través de la respiración. Por regla general, menos del 5% de medicamento aparece inalterado en la orina humana, entre 6 y 8 horas después de recibir la medicación. La excreción fecal no es significativa.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del oxibato de sodio en un número limitado de pacientes mayores de 65 años no fue diferente comparada con pacientes más jóvenes de 65 años.

Población pediátrica

Las principales características farmacocinéticas del oxibato de sodio en los sujetos pediátricos son las mismas que las notificadas en los estudios farmacocinéticos del oxibato de sodio en adultos.

Los pacientes adultos y pediátricos que reciben la misma dosis en mg/kg tienen perfiles de concentración plasmática-tiempo similares (ver sección 4.2)

Insuficiencia renal

Dado que el riñón no tiene un papel significativo en la excreción de oxibato de sodio, no se ha realizado ningún estudio farmacocinético en pacientes con alteraciones de la función renal; en principio no es de esperar ningún efecto de la función renal sobre la farmacocinética del oxibato de sodio.

Insuficiencia hepática

El oxibato de sodio sufre un metabolismo presistémico significativo (metabolismo hepático de primer paso). Tras una dosis única oral de 25 mg/kg, los valores de AUC fueron el doble en pacientes cirróticos, con un aclaramiento oral aparente reducido, de 9,1 ml/min/kg en adultos sanos a 4,5 y 4,1 ml/min/kg en pacientes de la Clase A (sin ascitis) y pacientes de la Clase C (con ascitis), respectivamente. La semivida de eliminación fue considerablemente más larga en pacientes de la Clase C y Clase A que en los sujetos control ($t_{1/2}$ media de 59 y 32 frente 22 minutos). La dosis inicial se debe reducir a la mitad en todos los pacientes con insuficiencia hepática y se deben vigilar estrechamente la respuesta a los incrementos de dosis (ver sección 4.2).

Raza

No se ha evaluado el efecto de la raza sobre el metabolismo del oxibato de sodio.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración repetida del oxibato de sodio a ratas (90 días y 26 semanas) y perros (52 semanas) no produjo ningún hallazgo significativo en la bioquímica clínica o en la micro-y macro anatomía patológica. Los signos clínicos relacionados con el tratamiento estuvieron principalmente relacionados con sedación, consumo reducido de alimentos y cambios secundarios en el peso corporal, aumento de peso corporal y peso de los órganos. Las exposiciones en ratas y perros al NOEL fueron menores (~50%) que en humanos. El oxibato de sodio no fue mutagénico ni clastogénico en ensayos *in vivo* e *in vitro*.

La Gamma Butironolactona (GBL), profármaco del GHB, ensayado a las mismas dosis que las esperadas en humanos (1,21 – 1,64 veces), ha sido clasificado por la NTP como no carcinogénico en ratas y carcinógeno potencial en ratones, debido a un ligero aumento de los feocromocitomas que dificultan la interpretación debido a la elevada mortalidad en los grupos de altas dosis. En un estudio de carcinogenicidad en ratas con oxibato de sodio no se identificaron tumores relacionados con el compuesto.

GHB no tiene efecto sobre el apareamiento, fertilidad general o parámetros del espermatozoides y no produce toxicidad embrio-fetal en ratas expuestas a más de 1000 mg/kg/día de GHB (1,64 veces la exposición humana calculada en animales no gestantes). La mortalidad perinatal se incrementó y el peso medio de la descendencia disminuyó durante el periodo de lactancia en animales F₁ a dosis altas. No se puede establecer la asociación entre estos efectos sobre el desarrollo y la toxicidad materna. En conejos se observó una ligera fetotoxicidad.

En un estudio de toxicidad con dosis repetidas de 10 semanas en ratas jóvenes tratadas desde el día posnatal 21 hasta el 90, el oxibato de sodio produjo efectos adversos, incluidas muertes, durante la primera semana de tratamiento, cuando los animales tenían entre 21 y 27 días, lo que se corresponde con una edad aproximada de entre 3 y 4 años en niños. La toxicidad aguda apareció con exposiciones inferiores a las esperadas en los pacientes pediátricos y la mortalidad fue precedida por signos clínicos relacionados con el oxibato de sodio (bradipnea, respiración profunda, disminución de la actividad, falta de coordinación en la

marcha, deficiencia en el reflejo de recuperación), lo que es congruente con la farmacología esperada. El motivo de esta toxicidad relativamente más fuerte durante la primera semana de tratamiento no está totalmente claro. Podría estar relacionado con el hecho de que los animales jóvenes parecen presentar mayor exposición sistémica que las ratas jóvenes más mayores. También podría deberse a una mayor sensibilidad de las crías al oxibato de sodio en comparación con las ratas jóvenes más mayores y las adultas y/o con un fenómeno de desarrollo de tolerancia. También se observaron reducción del peso corporal y del consumo de alimentos de forma similar a los adultos, con signos respiratorios adicionales (respiración lenta y profunda). El oxibato de sodio no produjo efectos adversos en el crecimiento y el desarrollo hasta unos niveles de exposición de 2 a 4 veces mayores que la exposición esperada con la dosis máxima recomendada en sujetos pediátricos (200 mg/kg/día en pacientes pediátricos con peso corporal inferior a 45 kg o 9 g/día en pacientes pediátricos con peso corporal ≥ 45 kg).

Estudios de discriminación del fármaco muestran que GHB produce un estímulo discriminativo único que en muchos aspectos es similar al del alcohol, morfina y determinados medicamentos GABA-miméticos. Estudios de auto-administración en ratas, ratones y monos han producido resultados conflictivos, mientras que la tolerancia a GHB así como la tolerancia cruzada al alcohol y baclofeno se ha mostrado evidente en roedores.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Agua purificada
- Ácido málico para ajustar el pH
- Hidróxido de sodio para ajustar el pH

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

5 años

Tras la primera apertura: 90 días

Tras la dilución en los vasos dosificadores, la preparación debe ser utilizada en 24 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco ámbar, de 200 ml, ovalado, de PET, que contiene 180 ml de solución, y con un cierre de seguridad a prueba de niños, compuesto por polietileno.

Además, cada envase contiene una jeringa graduada de polipropileno y polietileno, un adaptador de polietileno y dos vasos dosificadores de polipropileno con tapones de polietileno a prueba de niños.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Reig Jofré, S.A.

Gran Capitan 10

08970 Sant Joan Despí (Barcelona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 84432

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13/agosto/2019

Fecha de la última renovación: 04/octubre/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la web de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/>