

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar XYREM de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de XYREM.

XYREM® (oxibato de sodio) solución oral, CIII
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2002

ADVERTENCIA: DEPRESIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) y USO INDEBIDO Y ABUSO.

Consulte la información de prescripción completa para ver la advertencia completa en recuadro.

- Se puede producir una depresión respiratoria al usar Xyrem (5.4)
- Xyrem es una sustancia controlada de Clasificación III y es la sal sódica del gammahidroxibutirato (GHB), una sustancia controlada de Clasificación I. El uso indebido o abuso del GHB ilícito se asocia con reacciones adversas del SNC, que incluyen convulsiones, depresión respiratoria, disminución de la conciencia, coma y la muerte (5.2, 9.2)
- Debido a los riesgos de depresión del SNC, abuso y uso indebido, Xyrem se encuentra disponible solo a través de un programa de distribución restringido llamado Programa de estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) de Xyrem que hace uso de la farmacia central especialmente certificada. Los recetadores y los pacientes deben inscribirse en el programa. (5.3)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencia en recuadro, Programa de REMS de Xyrem 04/2015
Indicaciones y uso, Programa de REMS de Xyrem (1) 04/2015
Posología y administración, ajuste de dosis con coadministración de divalproex sódico (2.4) 04/2014
Advertencias y precauciones, componentes necesarios del Programa de REMS de Xyrem (5.3) 04/2015

INDICACIONES Y USO

Xyrem es un depresor del sistema nervioso central indicado para el tratamiento de lo siguiente:

- Cataplexia en personas que tienen narcolepsia (1.1)
- Sueño excesivo durante el día (excessive daytime sleepiness, EDS) en personas que tienen narcolepsia (1.2)

Xyrem solo puede expenderse a pacientes inscritos en el Programa de REMS de Xyrem (1).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Comience con la dosis inicial de 4.5 gramos (g) por noche, administrada por vía oral en dos dosis iguales divididas: 2.25 g a la hora de dormir y 2.25 g que se toman entre 2.5 y 4 horas después (2.1).
- Ajuste la dosis según el efecto en incrementos de 1.5 g por noche en intervalos semanales (0.75 g a la hora de dormir y 0.75 g que se toman entre 2.5 y 4 horas después) (2.1).
- Rango de dosis recomendado: de 6 g a 9 g por noche por vía oral (2.1).

Dosis nocturna total	Tomar a la hora de dormir	Tomar entre 2.5 y 4 horas después
4.5 g por noche	2.25 g	2.25 g
6 g por noche	3 g	3 g
7.5 g por noche	3.75 g	3.75 g
9 g por noche	4.5 g	4.5 g

- Tome cada dosis mientras se encuentra en la cama y acuéstese después de la administración de la dosis (2.2).

- Deben transcurrir 2 horas después de comer y antes de la administración de la dosis (2.2).
- Prepare ambas dosis antes de la hora de dormir; diluya cada dosis con aproximadamente 1/4 de taza de agua en los viales suministrados por la farmacia (2.2).
- Pacientes con disfunción hepática: la dosis inicial es de 2.25 g por noche administrada por vía oral en dos dosis iguales divididas de aproximadamente 1.13 g a la hora de dormir y aproximadamente 1.13 g que se toman entre 2.5 y 4 horas después (2.3).
- Uso concomitante con divalproex sódico: se recomienda una reducción inicial de la dosis de Xyrem de, por lo menos, el 20 % (2.4, 7.2).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Solución oral, 0.5 g por ml (3)

CONTRAINDICACIONES

- Déficit de semialdehído succínico deshidrogenasa (4)
- En combinación con sedantes hipnóticos o alcohol (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Depresión del SNC: sea precavido al considerar el uso simultáneo de Xyrem con otros depresores del SNC (5.1).
- Se debe indicar a los pacientes que no realicen actividades peligrosas que requieran de un estado de alerta mental total o coordinación motriz en un lapso de las primeras 6 horas desde la administración de la dosis o después del inicio del primer tratamiento hasta que estén seguros de que Xyrem no les produce un efecto adverso (5.1).
- Depresión y tendencias suicidas: se debe controlar a los pacientes para determinar si surgen o aumentan las tendencias depresivas y suicidas (5.5).
- Confusión/ansiedad: se debe controlar si hay alteraciones en la función cognitiva/motriz (5.6).
- Parasomnias: se deben evaluar episodios de sonambulismo (5.7).
- Alto contenido de sodio de Xyrem: se debe controlar a los pacientes que tengan insuficiencia cardíaca, hipertensión o alteración de la función renal (5.8).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ y, al menos, el doble de la incidencia con placebo) fueron náuseas, mareos, vómitos, somnolencia, enuresis y temblores (6.1).

Para informar SUPUESTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Jazz Pharmaceuticals Inc. al 1-800-520-5568 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o a través de www.fda.gov/Medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: En función de los datos derivados de estudios en animales, puede causar daños al feto (8.1).
- Pacientes geriátricos: Se debe controlar si hay alteraciones en la función cognitiva y/o motriz cuando se toma Xyrem (8.5).

Consulte la sección 17 para acceder a la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la guía del medicamento a.

Revisión: 9/2016

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:
CONTENIDO***

**ADVERTENCIA: DEPRESIÓN DEL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL (SNC) y ABUSO Y USO
INDEBIDO**

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Cataplexia en personas que tienen narcolepsia
- 1.2 Sueño excesivo durante el día en personas que tienen narcolepsia

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información sobre la administración de dosis
- 2.2 Instrucciones de administración importantes
- 2.3 Modificación de dosis en pacientes con disfunción hepática
- 2.4 Ajuste de dosis con coadministración de divalproex sódico

**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y
CONCENTRACIONES**

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Depresión del sistema nervioso central
- 5.2 Abuso y uso indebido
- 5.3 Programa de REMS de Xyrem
- 5.4 Depresión respiratoria y trastorno de la respiración durante el sueño
- 5.5 Depresión y tendencias suicidas
- 5.6 Otras reacciones adversas psiquiátricas o conductuales
- 5.7 Parasomnias
- 5.8 Uso en pacientes sensibles a la ingestión de alto contenido de sodio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia poscomercialización

7 INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

- 7.1 Alcohol, sedantes hipnóticos y depresores del SNC
- 7.2 Divalproex sódico

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo

8.2 Trabajo de parto y parto

8.3 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Disfunción hepática

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

9.1 Sustancia controlada

9.2 Abuso

9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

10.1 Experiencia en humanos

10.2 Signos y síntomas

10.3 Tratamiento recomendado para la sobredosis

10.4 Centro de control toxicológico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cataplexia en personas que tienen narcolepsia

14.2 Sueño excesivo durante el día en personas que tienen narcolepsia

**16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y
MANIPULACIÓN**

16.1 Suministro

16.2 Almacenamiento

16.3 Manipulación y desecho

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO
PARA EL PACIENTE**

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: DEPRESIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) y ABUSO Y USO INDEBIDO.

Xyrem (oxibato de sodio) es un depresor del SNC. En ensayos clínicos realizados con las dosis recomendadas, se produjeron obnubilación y depresión respiratoria clínicamente significativa en pacientes tratados con Xyrem. Casi todos los pacientes que recibieron Xyrem durante los ensayos clínicos sobre narcolepsia recibían estimulantes del sistema nervioso central [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Xyrem® (oxibato de sodio) es la sal sódica del gammahidroxibutirato (GHB). El abuso del GHB, ya sea solo o en combinación con otros depresores del SNC, se asocia con reacciones adversas del SNC, que incluyen convulsiones, depresión respiratoria, disminuciones del nivel de conciencia, coma y la muerte [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Debido a los riesgos de depresión del SNC, abuso y uso indebido, Xyrem se encuentra disponible solo a través de un programa de distribución restringido llamado Programa de REMS de Xyrem, que hace uso de la farmacia central especialmente certificada. Los recetadores y los pacientes deben inscribirse en el programa. Para obtener más información, visite www.XYREMREMS.com o llame al 1-866-XYREM88® (1-866-997-3688). [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

1 INDICACIONES Y USO

Limitaciones de uso

Xyrem solo puede expendirse a pacientes inscritos en el Programa de REMS de Xyrem [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

1.1 Cataplexia en personas que tienen narcolepsia

Xyrem (oxibato de sodio) solución oral se indica para el tratamiento de la cataplexia en personas que tienen narcolepsia.

1.2 Sueño excesivo durante el día en personas que tienen narcolepsia

Xyrem (oxibato de sodio) solución oral se indica para el tratamiento del sueño excesivo durante el día (EDS) en personas que tienen narcolepsia.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Los profesionales de atención médica que recetan Xyrem deben inscribirse en el Programa de REMS de Xyrem y deben cumplir con los requisitos para garantizar el uso seguro de Xyrem [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

2.1 Información sobre la administración de dosis

La dosis inicial recomendada es de 4.5 gramos (g) por noche administrada por vía oral en dos dosis iguales divididas: 2.25 g a la hora de dormir y 2.25 g que se toman entre 2.5 y 4 horas después (consulte la tabla 1). Aumente la dosis 1.5 g por noche en intervalos semanales (0.75 g más a la hora de dormir y 0.75 g más que se toman entre 2.5 y 4 horas después) para lograr el rango de dosis eficaz de entre 6 g y 9 g por noche por vía oral. No se han estudiado dosis mayores de 9 g, por lo que no deben administrarse ordinariamente.

Tabla 1: Régimen de dosis de Xyrem (g = gramos)

Si la dosis nocturna total de un paciente es la siguiente:	Tomar a la hora de dormir:	Tomar entre 2.5 y 4 horas después:
4.5 g por noche	2.25 g	2.25 g
6 g por noche	3 g	3 g
7.5 g por noche	3.75 g	3.75 g
9 g por noche	4.5 g	4.5 g

2.2 Instrucciones de administración importantes

Tome la primera dosis de Xyrem, por lo menos, 2 horas después de comer porque los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad del oxibato de sodio.

Prepare ambas dosis de Xyrem antes de la hora de dormir. Antes de la ingestión, cada dosis de Xyrem debe diluirse con aproximadamente ¼ taza (aproximadamente 60 ml) de agua en los viales de farmacia vacíos suministrados. Los pacientes deben tomar ambas dosis de Xyrem mientras se encuentran en la cama y acostarse de inmediato después de la administración de dosis porque Xyrem puede hacer que se duerman de manera repentina sin sentirse somnolientos primero. Los pacientes a menudo se quedarán dormidos en un lapso de 5 minutos de haber tomado Xyrem y generalmente lo harán en un lapso de 15 minutos, aunque el tiempo que cada paciente individual tarda en quedarse dormido puede variar cada noche. Los pacientes deben permanecer en la cama tras la ingestión de la primera y la segunda dosis, y no deben tomar la segunda dosis hasta que transcurran entre 2.5 y 4 horas después de la primera dosis. Es posible que los pacientes deban poner un reloj despertador para tomar la segunda dosis. Con poca frecuencia, es posible que los pacientes tarden hasta 2 horas en quedarse dormidos.

2.3 Modificación de dosis en pacientes con disfunción hepática

La dosis inicial recomendada para pacientes con disfunción hepática es de 2.25 g por noche administrada por vía oral en dos dosis iguales divididas de aproximadamente 1.13 g a la hora de dormir y aproximadamente 1.13 g que se toman entre las 2.5 y 4 horas después [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6); Farmacología clínica (12.3)*].

2.4 Ajuste de dosis con coadministración de divalproex sódico

Se observaron interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas cuando se coadministra Xyrem con divalproex sódico. Para los pacientes que ya están estabilizados con Xyrem, se recomienda que el agregado de divalproex sódico debe acompañarse de una reducción inicial de la dosis nocturna de Xyrem de, por lo menos, el 20 %. Para los pacientes que ya toman divalproex sódico, se recomienda que los recetadores usen una dosis inicial más baja al agregar Xyrem. Los recetadores deben controlar la respuesta del paciente y ajustar la dosis de manera acorde [*consulte Interacciones entre medicamentos (7.2) y Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Xyrem es una solución oral transparente a ligeramente opalescente que tiene una concentración de 0.5 g por ml.

4 CONTRAINDICACIONES

- Xyrem está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento con agentes sedantes hipnóticos.

- Los pacientes no deben beber alcohol cuando usan Xyrem.
- Xyrem está contraindicado en pacientes con déficit de semialdehído succínico deshidrogenasa, que es un trastorno poco frecuente de un error metabólico congénito que se caracteriza variablemente por retraso mental, hipotonía y ataxia.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Depresión del sistema nervioso central

Xyrem es un depresor del sistema nervioso central (SNC). El alcohol y los sedantes hipnóticos están contraindicados en pacientes que toman Xyrem. El uso simultáneo de Xyrem con otros depresores del SNC, que incluyen, entre otros, analgésicos opioides, benzodiazepinas, antidepresivos sedantes o antipsicóticos, antiepilépticos sedantes, anestésicos generales, miorelajantes y/o depresores del SNC ilícitos, puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, síncope y la muerte. Si es necesario usar estos depresores del SNC en combinación con Xyrem, debe considerarse la reducción de dosis o la interrupción de uno o más depresores del SNC (incluido Xyrem). Además, si es necesario usar un opioide a corto plazo (p. ej., antes, durante o después de una cirugía), debe considerarse la interrupción del tratamiento con Xyrem.

Los proveedores de atención médica deben advertir a sus pacientes sobre la operación de maquinaria peligrosa, incluidos automóviles o aviones, hasta que estén razonablemente seguros de que Xyrem no los afecta de manera adversa (p. ej., alteración del juicio, del pensamiento o de las habilidades motrices). Los pacientes no deben realizar tareas ni actividades peligrosas que requieran de un estado de alerta mental total o coordinación motriz, como al operar maquinaria o conducir un vehículo motor o pilotear un avión, durante al menos 6 horas después de tomar la segunda dosis de Xyrem. Se les debe preguntar a los pacientes sobre episodios relacionados con la depresión del SNC al inicio del tratamiento con Xyrem y periódicamente desde ese momento [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

5.2 Abuso y uso indebido

Xyrem es una sustancia controlada de Clasificación III. El ingrediente activo de Xyrem, oxibato de sodio o gammahidroxibutirato (GHB), es una sustancia controlada de Clasificación I. El abuso del GHB ilícito, ya sea solo o en combinación con otros depresores del SNC, se asocia con reacciones adversas del SNC, que incluyen convulsiones, depresión respiratoria, disminuciones del nivel de conciencia, coma y la muerte. Se ha demostrado que el inicio rápido de la sedación, junto con las características amnésicas de Xyrem, particularmente en combinación con alcohol, es peligroso para el consumidor voluntario e involuntario (p. ej., víctima de un ataque). Dado que se ha informado uso ilícito y abuso del GHB, los médicos deben evaluar detenidamente a los pacientes en búsqueda de antecedentes de abuso de drogas y hacer un seguimiento exhaustivo de dichos pacientes, observándolos para determinar si hay signos de uso indebido o abuso del GHB (p. ej., aumento de la cantidad o frecuencia de la administración de la dosis, conducta de búsqueda de drogas, cataplexia fingida) [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Abuso y dependencia de drogas (9.2)*].

5.3 Programa de REMS de Xyrem

Debido a los riesgos de depresión del sistema nervioso central, uso indebido o abuso, Xyrem se encuentra disponible solo a través de un programa de distribución restringido llamado Programa de REMS de Xyrem.

Los componentes necesarios del Programa de REMS de Xyrem incluyen los siguientes:

- Los proveedores de atención médica que recetan Xyrem deben tener una certificación especial.
- Xyrem solo se expenderá a través de la farmacia central que cuenta con una certificación especial.
- Xyrem se expenderá y enviará solo a pacientes que estén inscritos en el Programa de REMS de XYREM que cuenten con documentación de uso seguro.

Encontrará más información disponible en www.XYREMREMS.com o en 1-866-XYREM88® (1-866-997-3688).

5.4 Depresión respiratoria y trastorno de la respiración durante el sueño

Xyrem puede alterar el impulso respiratorio, en especial en los pacientes que tienen alterada su función respiratoria. En casos de sobredosis, se ha informado depresión respiratoria potencialmente mortal [*consulte Sobredosis (10)*].

En un estudio que evaluó los efectos depresores de Xyrem sobre la respiración en dosis de hasta 9 g por noche en 21 pacientes con narcolepsia, no se demostraron cambios relacionados con la dosis en la saturación del oxígeno en el grupo en su totalidad. Uno de los cuatro pacientes con apnea del sueño preexistente moderada a grave tuvo un empeoramiento significativo del índice de apnea/hipopnea durante el tratamiento.

En un estudio que evaluó los efectos de 9 g de Xyrem por noche en 50 pacientes con apnea obstructiva del sueño, Xyrem no aumentó la gravedad del trastorno de la respiración durante el sueño ni afectó de manera adversa la duración promedio ni la gravedad de la desaturación de oxígeno en general. No obstante, hubo un aumento significativo de la cantidad de apneas centrales en pacientes que tomaban Xyrem y se midió la desaturación del oxígeno clínicamente significativa ($\leq 55\%$) en tres pacientes (6 %) tras la administración de Xyrem: uno de ellos se retiró del estudio y dos continuaron después de breves casos particulares de desaturación. Los recetadores deben saber que se observaron un aumento de las apneas centrales y episodios de desaturación clínicamente significativa con la administración de Xyrem.

En ensayos clínicos realizados en 128 pacientes con narcolepsia, dos sujetos tuvieron una profunda depresión del SNC, que se resolvió después de una intervención respiratoria de apoyo. Otros dos pacientes interrumpieron la ingestión de oxibato de sodio debido a una grave dificultad para respirar y a un aumento en la apnea obstructiva del sueño. En dos ensayos controlados que evaluaron las mediciones polisomnográficas (PSG) en pacientes con narcolepsia, se incluyó a 40 de 477 pacientes con un índice de apnea/hipopnea inicial de 16 a 67 episodios por hora, lo cual indica un trastorno de la respiración durante el sueño leve a grave. Ninguno de los 40 pacientes tuvo un empeoramiento clínicamente significativo de la función respiratoria según la medición del índice de apnea/hipopnea y la oximetría de pulso con dosis de 4.5 g a 9 g por noche.

Los recetadores deben saber que los trastornos de la respiración relacionados con el sueño tienden a prevalecer más en pacientes obesos y en mujeres posmenopáusicas que no están recibiendo un tratamiento de reemplazo hormonal, así como también en pacientes con narcolepsia.

5.5 Depresión y tendencias suicidas

En ensayos clínicos realizados en pacientes con narcolepsia (n = 781), hubo dos suicidios y dos intentos de suicidio en pacientes tratados con Xyrem, incluidos tres pacientes con antecedentes previos de trastorno psiquiátrico depresivo. De los dos suicidios, un paciente usó Xyrem en combinación con otros medicamentos. El segundo suicidio no se relacionó con el uso de Xyrem. Se informaron reacciones adversas de depresión en un 7 % de 781 pacientes tratados con Xyrem, de los cuales cuatro pacientes (<1 %) interrumpieron su

uso por depresión. En la mayoría de los casos, no fue necesario hacer ningún cambio en el tratamiento con Xyrem.

En un ensayo controlado realizado en pacientes aleatorizados para recibir dosis fijas de 3 g, 6 g o 9 g por noche de Xyrem o placebo, hubo un solo episodio de depresión con la dosis de 3 g por noche. En otro ensayo controlado realizado en pacientes a los que se les ajustó la dosis inicial de 4.5 g por noche, las incidencias de depresión fueron 1 (1.7 %), 1 (1.5 %), 2 (3.2 %) y 2 (3.6 %) para el placebo y las dosis de 4.5 g, 6 g y 9 g por noche, respectivamente.

La manifestación de depresión en pacientes tratados con Xyrem requiere de una evaluación inmediata y detenida. Se debe controlar detenidamente a los pacientes con antecedentes de depresión y/o intento de suicidio para determinar si se manifiestan síntomas depresivos mientras toman Xyrem.

5.6 Otras reacciones adversas psiquiátricas o conductuales

Durante los ensayos clínicos sobre narcolepsia, el 3 % de los 781 pacientes tratados con Xyrem tuvo confusión, con una incidencia que generalmente aumentó con la dosis.

Menos del 1 % de los pacientes interrumpió el medicamento a raíz de la confusión. Se informó confusión con todas las dosis recomendadas de 6 g a 9 g por noche. En un ensayo controlado en el que se aleatorizaron los pacientes para recibir dosis diarias totales fijas de 3 g, 6 g o 9 g por noche o placebo, se demostró una relación entre la respuesta y la dosis en el caso de la confusión: el 17 % de los pacientes que recibieron 9 g por noche tuvo confusión. En todos los casos de ese ensayo controlado, la confusión se resolvió a la brevedad tras la interrupción del tratamiento. En el ensayo 3 en el que se ajustó la dosis del oxibato de sodio respecto de la dosis inicial de 4.5 g por noche, hubo un solo episodio de confusión en un paciente con la dosis de 9 g por noche. En la mayoría de los casos en todos los ensayos clínicos sobre narcolepsia, la confusión se resolvió brevemente tras la interrupción de la administración de la dosis o durante la continuación del tratamiento. Sin embargo, los pacientes tratados con Xyrem que tuvieron confusión deben evaluarse íntegramente y debe considerarse la correspondiente intervención de manera individual.

Se produjo ansiedad en 5.8 % de los 874 pacientes que recibieron Xyrem en ensayos clínicos realizados en otra población. La manifestación o el aumento de la ansiedad en pacientes que toman Xyrem debe controlarse detenidamente.

Otras reacciones neuropsiquiátricas informadas en los ensayos clínicos de Xyrem y el ámbito posterior a la comercialización incluyeron alucinaciones, paranoia, psicosis, agresión y agitación. La manifestación de anomalías del comportamiento y/o trastornos del pensamiento requiere de una evaluación inmediata y detenida.

5.7 Parasomnias

Se informó sonambulismo, que se define como una conducta de confusión que se manifiesta de noche y por momentos está asociada con la deambulación, en el 6 % de 781 pacientes con narcolepsia tratados con Xyrem en estudios abiertos controlados y de largo plazo en los que <1 % de los pacientes interrumpió su uso debido al sonambulismo. Los índices de sonambulismo fueron similares en los pacientes que tomaron placebo y los que tomaron Xyrem en ensayos controlados. No está claro si algunos o todos los episodios de sonambulismo informados corresponden a un verdadero sonambulismo, que es una parasomnia que se produce durante el sueño sin movimientos oculares rápidos (NMOR), o a otro trastorno médico específico. Cinco casos de posible lesión o lesión significativa se asociaron con el sonambulismo durante un ensayo clínico de Xyrem en pacientes con narcolepsia.

Se informaron parasomnias que incluyen sonambulismo en la experiencia poscomercialización de Xyrem. Por ende, deben evaluarse íntegramente los episodios de

sonambulismo y deben considerarse las correspondientes intervenciones.

5.8 Uso en pacientes sensibles a la ingestión de alto contenido de sodio

Xyrem tiene un alto contenido de sal. En pacientes sensibles a la ingestión de sal (p. ej., aquellos que tienen insuficiencia cardíaca, hipertensión o insuficiencia renal), considere la cantidad de ingestión diaria de sodio en cada dosis de Xyrem. La tabla 2 indica el contenido de sodio aproximado por dosis de Xyrem.

Tabla 2
Contenido de sodio aproximado por dosis nocturna total de Xyrem (g = gramos)

Dosis de Xyrem	Contenido de sodio/exposición nocturna total
3 g por noche	550 mg
4.5 g por noche	820 mg
6 g por noche	1100 mg
7.5 g por noche	1400 mg
9 g por noche	1640 mg

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas aparecen en otras secciones de la etiqueta:

- Depresión del SNC [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Abuso y uso indebido [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Depresión respiratoria y trastorno de la respiración durante el sueño [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Depresión y tendencias suicidas [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Otras reacciones adversas psiquiátricas o conductuales [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Parasomnias [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Uso en pacientes sensibles a la ingestión de alto contenido de sodio [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]

6.1 Experiencia con ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones de amplia variabilidad, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y quizás no reflejen los índices observados en la práctica clínica.

Xyrem se estudió en tres ensayos clínicos controlados con placebo (ensayos N1, N3 y N4, descritos en las secciones 14.1 y 14.2) en 611 pacientes con narcolepsia (398 sujetos tratados con Xyrem y 213 tratados con placebo). Se trataron 781 pacientes con narcolepsia en total con Xyrem en ensayos clínicos controlados y no controlados.

La sección 6.1 y la tabla 3 presentan las reacciones adversas de tres ensayos clínicos controlados agrupados (N1, N3, N4) en pacientes con narcolepsia.

Reacciones adversas que derivan en la interrupción del tratamiento:

De los 398 pacientes tratados con Xyrem que tienen narcolepsia, el 10.3 % de los

pacientes interrumpió su ingestión debido a las reacciones adversas en comparación con el 2.8 % de los pacientes que recibió placebo. La reacción adversa más frecuente que derivó en la interrupción fueron las náuseas (2.8 %). La mayoría de las reacciones adversas que derivaron en la interrupción comenzó durante las primeras semanas de tratamiento.

Reacciones adversas observadas con frecuencia en ensayos clínicos controlados:

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia >5 % y del doble del índice observado con el placebo) en pacientes tratados con Xyrem fueron náuseas, mareos, vómitos, somnolencia, enuresis y temblores.

Reacciones adversas que se producen a una incidencia del 2 % o más:

La tabla 3 enumera las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia del 2 % o más en cualquier grupo de tratamiento para tres ensayos controlados y fueron más frecuentes en cualquier grupo de tratamiento con Xyrem que con placebo. Las reacciones adversas se resumen por dosis inicial. Casi todos los pacientes de estos estudios comenzaron el tratamiento con una dosis de 4.5 g por noche. En los pacientes que continuaron con el tratamiento, las reacciones adversas tendieron a producirse al principio y luego disminuyeron con el tiempo.

Tabla 3

Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 2 % de los pacientes y más frecuentemente con Xyrem que con placebo en tres ensayos controlados (N1, N3, N4) por sistema corporal y dosis inicial

Clase de órganos y sistemas/término preferido del Diccionario médico de actividades reguladoras (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)	Placebo (n=213) %	Xyrem 4.5g (n=185) %	Xyrem 6g (n=258) %	Xyrem 9g (n=178) %
CUALQUIER REACCIÓN ADVERSA	62	45	55	70
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES				
Náuseas	3	8	13	20
Vómitos	1	2	4	11
Diarrea	2	4	3	4
Dolor abdominal superior	2	3	1	2
Sequedad bucal	2	1	2	1
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN				
Dolor	1	1	<1	3
Sensación de embriaguez	1	0	<1	3
Edema periférico	1	3	0	0
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO				
Dolor en las extremidades	1	3	1	1
Cataplexia	1	1	1	2
Espasmos musculares	2	2	<1	2
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO				
Mareos	4	9	11	15
Somnolencia	4	1	3	8
Temblores	0	0	2	5
Parestesia	1	2	1	3
Alteración de la atención	0	1	0	4
Parálisis del sueño	1	0	1	3
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS				
Desorientación	1	1	2	3
Ansiedad	1	1	1	2
Irritabilidad	1	0	<1	3
Sonambulismo	0	0	0	3
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS				
Enuresis	1	3	3	7
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO				
Hiperhidrosis	0	1	1	3

Información sobre la respuesta a la dosis

En los ensayos clínicos sobre narcolepsia, se observó una relación entre la respuesta y la dosis en el caso de estas reacciones: náuseas, vómitos, parestesia, desorientación, irritabilidad, alteración de la atención, sensación de embriaguez, somnolencia y enuresis. La incidencia de todas estas reacciones fue notablemente superior con las dosis de 9 g por noche.

En los ensayos controlados sobre narcolepsia, las interrupciones del tratamiento a causa de reacciones adversas fueron superiores a mayores dosis de Xyrem.

6.2 Experiencia poscomercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas adicionales que tienen una posible

relación causal con la exposición a Xyrem durante el uso poscomercialización de Xyrem. Estas reacciones adversas incluyen: artralgia, disminución del apetito, caídas, retención de líquidos, resaca, dolor de cabeza, hipersensibilidad, hipertensión, alteración de la memoria, nocturia, ataque de pánico, visión borrosa y pérdida de peso. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable.

7 INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

7.1 Alcohol, sedantes hipnóticos y depresores del SNC

No debe usarse Xyrem junto con alcohol o sedantes hipnóticos. El uso de otros depresores del SNC puede potenciar los efectos depresores del SNC de Xyrem.

7.2 Divalproex sódico

El uso concomitante de Xyrem con divalproex sódico generó un aumento medio del 25 % en la exposición sistémica a Xyrem (rango de índices de área bajo la curva [area under the curve, AUC] de 0.8 a 1.7) y una mayor alteración en algunas pruebas de atención y memoria de trabajo. Se recomienda una reducción de, al menos, el 20 % de la dosis inicial de Xyrem si se receta divalproex sódico a los pacientes que ya están tomando Xyrem [*consulte Posología y administración (2.4) y Farmacología clínica (12.3)*]. Se recomienda a los recetadores controlar la respuesta del paciente de manera exhaustiva y ajustar la dosis de manera acorde si se justifica el uso concomitante de Xyrem y divalproex sódico.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C respecto del embarazo

No hay estudios adecuados ni bien controlados que se hayan realizado en mujeres embarazadas. Xyrem debe usarse durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto. La administración oral de oxibato de sodio a ratas (150, 350 o 1,000 mg/kg/día) o conejas preñadas (300, 600 o 1,200 mg/kg/día) durante la organogénesis no produjo evidencia clara de toxicidad en el desarrollo. Las dosis más altas evaluadas en ratas y conejas fueron aproximadamente 1 y 3 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada para humanos (maximum recommended human dose, MRHD) de 9 g por noche según la superficie corporal (mg/m²).

La administración oral de oxibato de sodio (150, 350 o 1,000 mg/kg/día) a ratas durante toda la preñez y la lactancia generaron un aumento de la mortinatalidad y una disminución de la viabilidad posnatal de las crías y un aumento del peso corporal con la dosis más alta evaluada. La dosis que no causó efectos de toxicidad en el desarrollo prenatal y posnatal en ratas es menor a la MRHD según la superficie corporal (mg/m²).

8.2 Trabajo de parto y parto

No se ha estudiado Xyrem durante el trabajo de parto o el parto. Al usar una formulación inyectable de oxibato de sodio como parte de la anestesia obstétrica, los recién nacidos tuvieron mediciones respiratorias y cardiovasculares estables pero estuvieron somnolientos, lo cual generó una leve disminución de los índices de Apgar. Hubo una caída en el índice de contracciones uterinas 20 minutos después de la inyección. La transferencia placentaria es rápida; sin embargo, los niveles de oxibato de sodio en las venas umbilicales no superaron el 25 % de la concentración materna. No se detectó oxibato de sodio en la sangre de los bebés 30 minutos después del parto. Las curvas de eliminación del oxibato de sodio entre un bebé

de 2 días y un paciente de 15 años fueron similares. Se desconocen los efectos posteriores del oxibato de sodio en el crecimiento, el desarrollo y la maduración posteriores en humanos.

8.3 Lactancia

Se desconoce si el oxibato de sodio se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra Xyrem a mujeres lactantes.

8.4 Uso pediátrico

No se estableció la seguridad ni la efectividad en los pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Xyrem en pacientes con narcolepsia no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años y más como para determinar si responden de manera diferente en relación con los sujetos más jóvenes. En ensayos controlados en otra población, 39 (5 %) de 874 pacientes tenían 65 años o más. Las interrupciones del tratamiento a causa de reacciones adversas aumentaron en las personas mayores en comparación con los adultos jóvenes (20.5 % frente a 18.9 %). La frecuencia de los dolores de cabeza fue significativamente mayor en las personas mayores (38.5 % frente a 18.9 %). Las reacciones adversas más frecuentes fueron similares en ambas categorías etarias. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe hacerse con precaución: generalmente debe comenzarse con el nivel más bajo del rango de dosis, lo cual refleja la mayor frecuencia de una disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

8.6 Disfunción hepática

La dosis inicial de Xyrem debe reducirse a la mitad en pacientes con disfunción hepática [*consulte Posología y administración (2.3) y Farmacología clínica (12.3)*].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

9.1 Sustancia controlada

Xyrem es una sustancia controlada de Clasificación III conforme a la Ley Federal de Sustancias Controladas. El uso no médico de Xyrem podría derivar en sanciones evaluadas conforme a los controles de sustancias superiores a la Clasificación I.

9.2 Abuso

Xyrem (oxibato de sodio), la sal sódica del GHB, produce efectos sobre el sistema nervioso central dependientes de la dosis, que incluyen efectos de refuerzo subjetivos positivos e hipnóticos. El inicio del efecto es rápido, lo cual aumenta su potencial de uso indebido o abuso.

Se ha demostrado que el inicio rápido de la sedación, junto con las características amnésicas de Xyrem, particularmente en combinación con alcohol, es peligroso para el consumidor voluntario e involuntario (p. ej., víctima de un ataque).

Se produce un abuso del GHB ilícito en entornos sociales principalmente por parte de adultos jóvenes. Algunas de las dosis que se estiman serán objeto de abuso se encuentran en un rango de dosis similar al usado para el tratamiento de pacientes con cataplexia. El GHB tiene algunos puntos en común con el etanol en un rango de dosis limitado; sin embargo, también se informó cierta tolerancia cruzada con el etanol. Se informaron casos de dependencia grave y de ansias de tomar GHB cuando se toma el medicamento constantemente. Los patrones de abuso que indican dependencia incluyen: 1) el uso de dosis

cada vez más altas, 2) mayor frecuencia de uso y 3) uso continuado a pesar de las consecuencias adversas.

Dado que se ha informado uso ilícito y abuso del GHB, los médicos deben evaluar detenidamente a los pacientes con antecedentes de abuso de drogas y hacer un seguimiento exhaustivo de dichos pacientes, observándolos para determinar si hay signos de uso indebido o abuso del GHB (p. ej., aumento de la cantidad o frecuencia de la administración de la dosis, conducta de búsqueda de drogas, cataplexia fingida). Deseche Xyrem según las reglamentaciones estatales y federales. Es seguro desechar Xyrem por el desagüe sanitario.

9.3 Dependencia

Hubo informes de casos de abstinencia, que variaron de leve a grave, tras la interrupción del uso ilícito del GHB con dosis frecuentes repetidas (de 18 g a 250 g por día) que superaron el rango de dosis terapéuticas. Los signos y síntomas de abstinencia del GHB tras la interrupción repentina incluyeron insomnio, intranquilidad, ansiedad, psicosis, letargo, náuseas, temblores, sudoración, calambres musculares, taquicardia, dolor de cabeza, mareos, reacción de sueño y fatiga, confusión y, particularmente en el caso de la abstinencia grave, alucinaciones visuales, agitación y delirio. Estos síntomas generalmente disminuyen en un lapso de 3 a 14 días. En los casos de abstinencia grave, es posible que se requiera una hospitalización. Los efectos producidos por la interrupción de Xyrem no se han evaluado de manera sistemática en ensayos clínicos controlados. En la experiencia de los ensayos clínicos realizados con Xyrem en pacientes con narcolepsia/cataplexia que recibían dosis terapéuticas, dos pacientes informaron ansiedad y uno informó insomnio tras la interrupción repentina al finalizar el ensayo clínico; en los dos pacientes con ansiedad, la frecuencia de la cataplexia había aumentado de manera significativa al mismo tiempo.

Tolerancia

La tolerancia a Xyrem no se ha evaluado de manera sistemática en ensayos clínicos controlados. Hubo algunos informes de casos de síntomas de desarrollo de tolerancia tras el uso ilícito a dosis que superaron ampliamente el régimen posológico recomendado para Xyrem. Estudios clínicos de oxibato de sodio en el tratamiento de la abstinencia del alcohol sugieren una posible tolerancia cruzada con el alcohol. No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Xyrem en el tratamiento de la abstinencia del alcohol.

10 SOBREDOSIS

10.1 Experiencia en humanos

La información relacionada con la sobredosis de Xyrem deriva en gran parte de los informes de la bibliografía médica que describen los signos y síntomas en las personas que ingirieron GHB de manera ilícita. En estas circunstancias, la coingestión de otros medicamentos y de alcohol es frecuente, y es posible que haya afectado la presentación y la gravedad de las manifestaciones clínicas de la sobredosis.

En los ensayos clínicos, se informaron dos casos de sobredosis con Xyrem. En el primer caso, una dosis estimada de 150 g, más de 15 veces la dosis máxima recomendada, hizo que un paciente no respondiera y tuviera períodos breves de apnea e incontinencia urinaria y fecal. Esta persona se recuperó sin secuelas. En el segundo caso, se informó una muerte tras una sobredosis de varias dosis que incluyeron Xyrem y otros varios medicamentos.

10.2 Signos y síntomas

La información sobre los signos y síntomas asociados con la sobredosis con Xyrem deriva de informes de su uso ilícito. La manifestación en pacientes tras la sobredosis se ve afectada por la dosis ingerida, la hora desde la ingestión, la coingestión de otros

medicamentos y alcohol, y el estado de alimentación o ayuno. Los pacientes mostraron diversos grados de depresión de la conciencia que puede fluctuar rápidamente entre un estado combativo de confusión y agitación con ataxia y coma. Se observaron emesis (incluso al estar obnubilado), diaforesis, dolor de cabeza y alteración de las habilidades psicomotrices. No se describieron cambios típicos en las pupilas que contribuyeran al diagnóstico; se mantiene la reactividad de las pupilas a la luz. Se informó visión borrosa. Se observó un aumento del coma profundo con dosis más altas. Se informaron convulsiones tónico-clónicas y mioclonía. Es posible que la respiración no se vea afectada o se vea alterada en cuanto a su ritmo y profundidad. Se observaron apnea y respiración de Cheyne-Stokes. Es posible que la pérdida de conciencia se vea acompañada de bradicardia e hipotermia, así como también de hipotonía muscular; sin embargo, los reflejos de los tendones permanecen intactos.

10.3 Tratamiento recomendado para la sobredosis

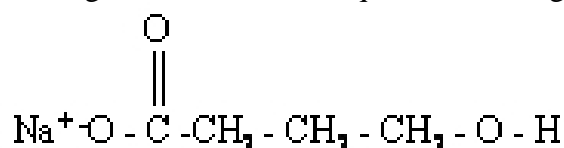
Debe brindarse atención sintomática general y de apoyo de forma inmediata; es posible que se considere la desintoxicación gástrica si se sospecha la coingestión de varias sustancias. Dado que puede producirse emesis ante la presencia de obnubilación, es posible que se justifique la postura correspondiente (acostado del lado izquierdo) y la protección de las vías respiratorias mediante la intubación. Si bien es posible que el reflejo nauseoso no se manifieste en pacientes en coma profundo, incluso los pacientes inconscientes pueden tornarse combativos ante la intubación y debe considerarse la inducción de secuencia rápida (sin uso de sedantes). Deben controlarse detenidamente los signos vitales y el estado de conciencia. La bradicardia que se informó con la sobredosis de GHB respondió a la administración intravenosa de atropina. No se puede esperar revertir los efectos depresores centrales de Xyrem a partir de la administración de naloxona o flumazenil. No se estudió el uso de hemodiálisis ni de otras formas de eliminación extracorpórea de drogas en pacientes con sobredosis de GHB. Sin embargo, debido al metabolismo rápido del oxibato de sodio, no se justifican estas medidas.

10.4 Centro de control toxicológico

Al igual que con el manejo de todos los casos de sobredosis de drogas, debe considerarse la posibilidad de la ingestión de varias drogas. El proveedor de atención médica debe recolectar muestras de sangre y orina para hacer las pruebas de detección toxicológicas de rutina, y consultar con un centro de control toxicológico regional (1-800-222-1222) para conocer las recomendaciones de tratamiento actuales.

11 DESCRIPCIÓN

El oxibato de sodio, un depresor del SNC, es el ingrediente activo de Xyrem. El nombre químico del oxibato de sodio es sodio 4-hidroxitirato. La fórmula molecular es $C_4H_7NaO_3$ y el peso molecular es 126.09 g/mol. La estructura química es la siguiente:



El oxibato de sodio es un polvo cristalino blanco a blanquecino que es muy soluble en soluciones acuosas. Cada ml de Xyrem contiene 0.5 g de oxibato de sodio en agua purificada según la Farmacopea de los EE. UU., neutralizado a un pH de 7.5 con ácido málico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Xyrem es un depresor del SNC. Se desconoce el mecanismo de acción de Xyrem en el tratamiento de la narcolepsia. El oxibato de sodio es la sal sódica del gammahidroxibutirato, un compuesto endógeno y metabolito del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (gamma aminobutyric acid, GABA). Se supone que los efectos terapéuticos de Xyrem en la cataplexia y el sueño excesivo durante el día están mediados por las acciones del GABA_B en las neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas, así como también en las neuronas talamocorticales.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del oxibato de sodio no es lineal y es similar tras la administración de una dosis única o reiterada.

Absorción

Tras la administración oral, el oxibato de sodio se absorbe rápidamente a lo largo de todo el rango de dosis, con una biodisponibilidad absoluta de cerca del 88 %. Las concentraciones plasmáticas máximas promedio ($C_{m\acute{a}x}$) tras la administración de cada una de las dos dosis de 2.25 g en condiciones de ayuno con 4 horas de diferencia entre sí fueron similares. El tiempo promedio hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) varió de 0.5 a 1.25 horas. Tras la administración oral, los niveles de oxibato de sodio en plasma aumentaron más del nivel proporcional a la dosis y los niveles en sangre aumentaron 3.7 veces cuando la dosis diaria total se duplicó de 4.5 g a 9 g. No se estudiaron dosis únicas mayores de 4.5 g. La administración de Xyrem inmediatamente después de una comida rica en grasas generó un retardo en la absorción (el $T_{m\acute{a}x}$ promedio aumentó de 0.75 h a 2 h) y una reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ con una media del 59 % y una exposición sistémica (AUC) del 37 %.

Distribución

El oxibato de sodio es un compuesto hidrofílico con un volumen aparente de distribución promedio de 190 ml/kg a 384 ml/kg. En las concentraciones de oxibato de sodio que varían de 3 mcg/ml a 300 mcg/ml, menos del 1 % está unido a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Los estudios realizados en animales indican que el metabolismo es la principal vía de eliminación del oxibato de sodio: se produce dióxido de carbono y agua a través del ciclo del ácido tricarbóxico (Krebs) y, secundariamente, a través de la betaoxidación. La principal vía involucra una enzima citosólica unida a NADP⁺, GHB deshidrogenasa, que cataliza la conversión del oxibato de sodio a semialdehído succínico, que luego se biotransforma a ácido succínico mediante la enzima semialdehído succínico deshidrogenasa. El ácido succínico ingresa en el ciclo de Krebs, donde es metabolizado a dióxido de carbono y agua. Una segunda enzima oxidoreductasa mitocondrial, una transhidrogenasa, también cataliza la conversión a semialdehído succínico ante la presencia de α -cetoglutarato. Una vía alternativa de biotransformación involucra la β -oxidación a través de 3,4-dihidroxibutirato a dióxido de carbono y agua. No se identificaron metabolitos activos.

Eliminación

La depuración del oxibato de sodio se produce casi en su totalidad por biotransformación a dióxido de carbono, que luego se elimina mediante espiración. En promedio, menos del 5 % del medicamento sin cambios aparece en la orina humana en un lapso de 6 a 8 horas

después de la administración de la dosis. La excreción fecal es poco significativa. El oxibato de sodio tiene una semivida de eliminación de 0.5 a 1 hora.

Poblaciones específicas

Pacientes geriátricos

Hay experiencia limitada con Xyrem en pacientes mayores. Los resultados de un estudio farmacocinético (n = 20) realizado en otra población de estudio indican que las características farmacocinéticas del oxibato de sodio concuerdan entre los adultos más jóvenes (de 48 a 64 años) y mayores (de 65 a 75 años).

Pacientes pediátricos

No se estudió la farmacocinética del oxibato de sodio en pacientes menores de 18 años.

Sexo

En un estudio realizado en 18 voluntarios adultos sanos femeninos y 18 masculinos, no se detectaron diferencias entre los sexos en relación con la farmacocinética de la solución oral de oxibato de sodio tras la administración de una única dosis oral de 4.5 g.

Raza

Hay datos insuficientes para evaluar cualquier diferencia en la farmacocinética entre las distintas razas.

Disfunción renal

No se realizó ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal.

Disfunción hepática

Se comparó la farmacocinética de Xyrem en 16 pacientes con cirrosis, la mitad sin ascitis (clase A en la escala de Child) y la mitad con ascitis (clase C en la escala de Child), con la cinética de 8 sujetos con función hepática normal tras una dosis oral única de 25 mg/kg. Los valores del AUC se duplicaron en los pacientes con cirrosis, con una depuración oral aparente que se redujo de 9.1 ml/min/kg en adultos sanos a 4.5 y 4.1 ml/min/kg en los pacientes de clase A y clase C, respectivamente. La semivida de eliminación fue significativamente mayor en los pacientes de clase C y clase A que en los pacientes de control ($t_{1/2}$ media de 59 y 32 minutos, respectivamente, frente a 22 minutos). La dosis inicial de Xyrem debe reducirse a la mitad en pacientes con disfunción hepática [*consulte Posología y administración (2.3); Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Estudios de interacciones entre medicamentos

Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano agrupados indican que el oxibato de sodio no inhibe de manera significativa las actividades de las isoenzimas humanas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A hasta la concentración de 3 mM (378 mcg/ml), un nivel considerablemente mayor que los niveles logrados con dosis terapéuticas.

Se realizaron estudios de interacción entre medicamentos en adultos sanos (de 18 a 50 años) con Xyrem y divalproex sódico, diclofenac e ibuprofeno:

- Divalproex sódico: la coadministración de Xyrem (6 g por día en dos dosis iguales de 3 gramos administrados con cuatro horas de diferencia) y divalproex sódico (1250 mg de ácido valproico por día) aumentó la exposición sistémica media al oxibato de sodio

tal como lo muestra el AUC en un 25 % aproximadamente, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ fue similar. Aparentemente la coadministración no afectó la farmacocinética del ácido valproico. Se observó una mayor alteración en algunas pruebas de atención y memoria de trabajo con la coadministración de ambos medicamentos que con cualquiera de los dos solos [consulte *Interacciones entre medicamentos (7.2)* y *Posología y administración (2.4)*].

- Diclofenac: la coadministración de Xyrem (6 g por día en dos dosis iguales de 3 gramos administrados con cuatro horas de diferencia) y diclofenac (50 mg/dosis dos veces por día) no mostró diferencias significativas en la exposición sistémica al oxibato de sodio. Aparentemente la coadministración no afectó la farmacocinética del diclofenac.
- Ibuprofeno: la coadministración de Xyrem (6 g por día en dos dosis iguales de 3 gramos administrados con cuatro horas de diferencia) e ibuprofeno (800 mg/dosis cuatro veces por día también administrados con cuatro horas de diferencia) generó una exposición sistémica similar al oxibato de sodio tal como lo muestran los valores plasmáticos del AUC y de la $C_{m\acute{a}x}$. La coadministración no afectó la farmacocinética del ibuprofeno.

Los estudios de interacción entre medicamentos realizados en adultos sanos no demostraron interacciones farmacocinéticas entre el oxibato de sodio y el hidrocloreuro de protriptilina, tartrato de zolpidem y modafinilo. Además, no hubo interacciones farmacocinéticas con el inhibidor de la alcohol deshidrogenasa, fomepizol. Sin embargo, no pueden descartarse interacciones farmacodinámicas con estos medicamentos. La alteración del pH gástrico con omeprazol no produjo ningún cambio significativo en la cinética del oxibato. Además, los estudios de interacción entre medicamentos realizados en adultos sanos no demostraron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas clínicamente significativas entre el oxibato de sodio y el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina hidrocloreuro de duloxetina.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

La administración de oxibato de sodio a ratas en dosis orales de hasta 1,000 mg/kg/día durante 83 semanas (machos) o 104 semanas (hembras) no produjo un aumento de los tumores. La exposición plasmática (AUC) con la dosis más alta evaluada duplicó la de los humanos con la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 9 g por noche.

Los resultados de estudios de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratas y ratones con gammabutirolactona, un compuesto que se metaboliza en oxibato de sodio *in vivo*, no mostraron evidencia clara de actividad carcinogénica. Las AUC plasmáticas del oxibato de sodio logradas con las dosis más altas evaluadas en estos estudios fueron menores que en los seres humanos con la MRHD.

Mutagénesis

El oxibato de sodio arrojó un resultado negativo en el ensayo de mutación genética bacteriana *in vitro*, un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células de mamíferos y un ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Alteración de la fertilidad

La administración oral de oxibato de sodio (150, 350 o 1,000 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes del apareamiento, y durante este, y posteriormente a las hembras durante las primeras etapas de la gestación no generó efectos adversos sobre la fertilidad. La dosis más

alta evaluada es aproximadamente igual a la MRHD según la superficie corporal (mg/m²).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cataplexia en personas que tienen narcolepsia

La efectividad de Xyrem en el tratamiento de la cataplexia se estableció en dos ensayos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos y de grupos paralelos (ensayos N1 y N2) en pacientes con narcolepsia (consulte la tabla 4). En los ensayos N1 y N2, el 85 % y 80 % de los pacientes, respectivamente, también estaban siendo tratados con estimulantes del SNC. Los altos porcentajes de uso concomitante de estimulantes hacen que sea imposible evaluar la eficacia y la seguridad de Xyrem sin el uso de estimulantes. En cada ensayo, el período de tratamiento fue de 4 semanas y las dosis nocturnas totales de Xyrem variaron de 3 g a 9 g; la dosis nocturna total se administró en dos dosis iguales. La primera dosis por noche se tomó a la hora de dormir y la segunda se tomó entre 2.5 y 4 horas después. No hubo restricciones en cuanto al tiempo transcurrido entre el consumo de alimentos y la administración de la dosis.

En el ensayo N1 se inscribieron 136 pacientes con narcolepsia y cataplexia moderada a grave (mediana de 21 ataques de cataplexia por semana) al inicio. Antes de la aleatorización, se retiraron los medicamentos que podrían haber generado efectos sobre la cataplexia; sin embargo, se continuó con dosis estables de estimulantes. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, Xyrem 3 g por noche, Xyrem 6 g por noche o Xyrem 9 g por noche.

El ensayo N2 fue un ensayo aleatorizado de retiro realizado en 55 pacientes con narcolepsia que habían estado tomando Xyrem al descubierto durante 7 a 44 meses antes de ingresar en el estudio. Para formar parte, los pacientes debían tener antecedentes de, al menos, 5 ataques de cataplexia por semana antes de iniciar cualquier tratamiento para su cataplexia. Los pacientes fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con Xyrem con su dosis estable (que varía de 3 g a 9 g por noche) o placebo durante 2 semanas. El ensayo N2 fue diseñado específicamente para evaluar la eficacia continuada del oxibato de sodio tras su uso a largo plazo.

La medición de la eficacia principal en los ensayos N1 y N2 se centró en la frecuencia de los ataques de cataplexia.

Tabla 4
Mediana de ataques de cataplexia en los ensayos N1 y N2

Ensayo/grupo de administración	Inicio	Cambio medio desde el inicio	Comparación con el placebo (valor de p)
Ensayo N1 (prospectivo, aleatorizado, de grupos paralelos)			
		(mediana de ataques/semana)	
Placebo (n = 33)	20.5	-4	–
Xyrem 6 g por noche (n = 31)	23.0	-10	0.0451
Xyrem 9 g por noche (n = 33)	23.5	-16	0.0016
Ensayo N2 (aleatorizado de retiro)			
		(mediana de ataques/2 semanas)	
Placebo (n = 29)	4.0	21	–
Xyrem (n = 26)	1.9	0	< 0.001

En el ensayo N1, ambas dosis de 6 g y 9 g por noche de Xyrem generaron reducciones estadísticamente significativas en la frecuencia de los ataques de cataplexia. La dosis de 3 g por noche tuvo poco efecto. En el ensayo N2, los pacientes que fueron aleatorizados para recibir placebo tras la interrupción del tratamiento abierto con Xyrem a largo plazo tuvieron un aumento significativo de los ataques de cataplexia ($p < 0.001$), lo cual ofrece evidencia de la eficacia a largo plazo de Xyrem. En el ensayo N2, la respuesta fue numéricamente similar en los pacientes tratados con dosis de 6 g a 9 g por noche; sin embargo, no se observó ningún efecto en los pacientes tratados con dosis menores de 6 g por noche, lo cual sugiere poco efecto con esas dosis.

14.2 Sueño excesivo durante el día en personas que tienen narcolepsia

La efectividad de Xyrem en el tratamiento del sueño excesivo durante el día en pacientes con narcolepsia se estableció en dos ensayos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (ensayos N3 y N4) (consulte las tablas 5 a 7). En el ensayo N3, el 78 % de los pacientes también estaban siendo tratados con estimulantes del SNC.

El ensayo N3 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que evaluó 228 pacientes con síntomas moderados a graves al ingresar en el estudio, que incluyeron una puntuación mediana de 18 en la escala de somnolencia de Epworth (consulte a continuación) y una puntuación de 8.3 minutos en la prueba de mantenimiento de la vigilia (consulte a continuación). Los pacientes fueron aleatorizados a uno de 4 grupos de tratamiento: placebo, Xyrem 4.5 g por noche, Xyrem 6 g por noche o Xyrem 9 g por noche. El período de tratamiento a doble ciego en este ensayo fue de 8 semanas. Antes de la aleatorización, se retiraron los antidepresivos; sin embargo, se continuó con dosis estables de estimulantes.

Las mediciones de la eficacia principal del ensayo N3 fueron la escala de somnolencia de Epworth y la impresión global clínica de cambio. La escala de somnolencia de Epworth está destinada a evaluar el alcance de la somnolencia en las situaciones cotidianas haciéndoles a los pacientes una serie de preguntas, en las cuales se les pide que califiquen sus posibilidades de dormirse durante cada una de 8 actividades en una escala de 0-3 (0 = nula; 1 = ligera; 2 = moderada; 3 = alta). Las puntuaciones totales más altas indican una mayor tendencia hacia la somnolencia. La impresión global clínica de cambio se evalúa en una escala de 7 puntos con *Sin cambios* en el centro, y que varía de *Considerablemente mucho peor* a *Considerablemente mucho mejor*. En el ensayo N3, los evaluadores calificaron a los pacientes y basaron sus evaluaciones en la gravedad de la narcolepsia al inicio.

En el ensayo N3, se observaron mejoras estadísticamente significativas en la puntuación de la escala de somnolencia de Epworth en la semana 8 y en la puntuación de la impresión global clínica de cambio en la semana 8 con las dosis de 6 g y 9 g por noche de Xyrem en comparación con el grupo del placebo.

Tabla 5
Cambio desde el inicio en la puntuación de sueño durante el día (escala de somnolencia de Epworth) en la semana 8 en el ensayo N3 (rango 0-24)

Grupo de tratamiento	Inicio	Semana 8	Cambio medio desde el inicio hasta la semana 8	Valor p
Placebo (n = 59)	17.5	17.0	-0.5	-
Xyrem 6 g por noche (n = 58)	19.0	16.0	-2.0	< 0.001
Xyrem 9 g por noche (n = 47)	19.0	12.0	-5.0	< 0.001

Tabla 6
Proporción de pacientes con una impresión global clínica de cambio mucho mejor o considerablemente mucho mejor en los síntomas diurnos y nocturnos en el ensayo N3

Grupo de tratamiento	Porcentajes de pacientes que responden (Considerablemente mucho mejor o mucho mejor)	Significación del cambio desde el inicio en comparación con el placebo (valor de p)
Placebo (59)	22 %	-
Xyrem 6 g por noche (n = 58)	52 %	< 0.001
Xyrem 9 g por noche (n = 47)	64 %	< 0.001

El ensayo N4 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que evaluó 222 pacientes con síntomas moderados a graves al ingresar en el estudio, que incluyeron una puntuación mediana de 15 en la escala de somnolencia de Epworth y una puntuación de 10.3 minutos en la prueba de mantenimiento de la vigilia (consulte a continuación). En el ingreso, los pacientes debían estar tomando dosis estables de modafinilo de 200 mg, 400 mg o 600 mg diariamente durante, al menos, 1 mes antes de la aleatorización. Los pacientes inscritos en el estudio fueron aleatorizados a uno de 4 grupos de tratamiento: placebo, Xyrem, modafinilo o Xyrem más modafinilo. Se administró Xyrem en una dosis de 6 g por noche durante 4 semanas, seguida de 9 g por noche durante 4 semanas. Se continuó administrando modafinilo en los grupos de tratamiento que recibían modafinilo solamente y Xyrem más modafinilo a la dosis anterior del paciente. El ensayo N4 no se diseñó con el fin de comparar los efectos de Xyrem en modafinilo, dado que a los pacientes que recibían modafinilo no se les ajustó la dosis hasta alcanzar una dosis máxima. A los pacientes aleatorizados para recibir placebo o el tratamiento con Xyrem se les retiró la dosis estable de modafinilo. Los pacientes que tomaban antidepresivos pudieron continuar con dosis estables de estos medicamentos.

La medición de la eficacia principal en el ensayo N4 se centró en la prueba de mantenimiento de la vigilia. La prueba de mantenimiento de la vigilia mide el promedio del inicio de la latencia hasta el sueño (en minutos) durante 4 sesiones con intervalos de 2 horas tras una polisomnografía nocturna. Para cada sesión de prueba, se le pidió al sujeto que permaneciera despierto sin usar medidas extraordinarias. Cada sesión de prueba finalizó

después de 20 minutos en caso de no conciliarse el sueño o después de 10 minutos en caso de conciliarse el sueño. La puntuación general es la latencia media del sueño de las 4 sesiones.

En el ensayo N4, se observó una mejora estadísticamente significativa en el cambio de la puntuación de la prueba de mantenimiento de la vigilia desde el inicio en la semana 8 en los grupos de tratamiento con Xyrem y Xyrem más modafinilo en comparación con el grupo del placebo.

Este ensayo no se diseñó con el fin de comparar los efectos de Xyrem en modafinilo, dado que a los pacientes que recibían modafinilo no se les ajustó la dosis hasta alcanzar una dosis de máxima eficacia.

Tabla 7
Cambio al inicio en la puntuación de la prueba de mantenimiento de la vigilia (en minutos) en la semana 8 en el ensayo N4

Grupo de tratamiento	Inicio	Semana 8	Cambio medio desde el inicio en la semana 8	Valor de p
Placebo (retiro de modafinilo) (n = 55)	9.7	6.9	-2.7	-
Xyrem (retiro de modafinilo) (n = 50)	11.3	12.0	0.6	< 0.001
Xyrem más modafinilo (n = 54)	10.4	13.2	2.7	< 0.001

16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Suministro

Xyrem es una solución oral transparente a ligeramente opalescente. Cada caja del medicamento recetado contiene un envase de Xyrem, un adaptador del envase a presión, un dispositivo de medición oral (jeringa de plástico) y guía del medicamento. La farmacia suministra dos viales vacíos con tapas de seguridad para niños con cada envío de Xyrem.

Cada envase ámbar contiene la solución oral Xyrem a una concentración de 0.5 g por ml y tiene una tapa de seguridad para niños.

Caja que contiene un envase de 180 ml

NDC 68727-100-01

16.2 Almacenamiento

Mantenga fuera del alcance de los niños.

Xyrem debe guardarse a 25 °C (77 °F); se permiten variaciones de 15 ° a 30 °C (de 59 ° a 86 °F) (consulte la Farmacopea de los EE. UU. para obtener información sobre la temperatura ambiente controlada).

Se expende en recipientes herméticos.

Las soluciones preparadas tras la dilución deben consumirse en un lapso de 24 horas.

16.3 Manipulación y desecho

Xyrem es un medicamento de Clasificación III conforme a la Ley de Sustancias

Controladas (Controlled Substances Act). Xyrem debe manipularse según las reglamentaciones estatales y federales. Es seguro desechar Xyrem por el desagüe sanitario.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Consulte la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (guía del medicamento).

Programa de REMS de Xyrem

Debe informarse a los pacientes que Xyrem se encuentra disponible solo a través de un programa de distribución restringido llamado Programa de REMS de Xyrem.

El contenido guía del medicamento de Xyrem y los materiales educativos se revisan con cada paciente antes de iniciar el tratamiento con Xyrem.

Los pacientes deben leer y comprender los materiales del Programa de REMS de Xyrem antes de iniciar el tratamiento. Debe informarse a los pacientes que deben consultar al recetador con frecuencia para revisar el ajuste de la dosis, la respuesta de los síntomas y las reacciones adversas; se recomienda hacer un seguimiento cada tres meses.

Debe analizarse el uso seguro y adecuado de Xyrem y la información sobre la administración de la dosis con los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Debe indicarse a los pacientes que deben conservar los envases y las dosis de Xyrem en un lugar seguro, fuera del alcance de los niños y las mascotas.

Alcohol o sedantes hipnóticos

Debe informarse a los pacientes que no deben beber alcohol ni tomar sedantes hipnóticos si están tomando Xyrem.

Sedación

Debe informarse a los pacientes que después de tomar Xyrem es probable que se queden dormidos rápidamente (a menudo en un lapso de 5 minutos y en general en un lapso de 15 minutos); sin embargo, el tiempo que tardan en dormirse puede variar cada noche. El inicio repentino del sueño, incluso estando parado o al levantarse de la cama, ha generado caídas complicadas por lesiones, que en algunos casos requirieron hospitalización. Debe indicarse a los pacientes que deben permanecer en la cama tras la ingestión de la primera y segunda dosis. Tampoco deben tomar la segunda dosis hasta que hayan transcurrido entre 2.5 y 4 horas después de la primera dosis.

Efectos de los alimentos en Xyrem

Debe informarse a los pacientes que tomen la primera dosis, al menos, 2 horas después de comer.

Depresión respiratoria

Debe informarse a los pacientes que Xyrem puede asociarse con depresión respiratoria.

Operación de maquinaria peligrosa

Debe informarse a los pacientes que hasta que estén razonablemente seguros de que Xyrem no les produce un efecto adverso (p. ej., alteración del juicio, del pensamiento o de las

habilidades motrices), no deben operar maquinaria peligrosa, incluidos automóviles o aviones.

Tendencias suicidas

Debe indicarse a los pacientes o sus familias que se comuniquen con un proveedor de atención médica de inmediato si el paciente manifiesta un estado de ánimo deprimido, un interés o placer significativamente menor por las actividades habituales, un cambio significativo en el peso y/o apetito, agitación o retardo psicomotores, más cansancio, sentimientos de culpa o inutilidad, retraso del pensamiento o alteración de la concentración, o pensamientos suicidas.

Sonambulismo

Debe indicarse a los pacientes y sus familias que Xyrem se ha asociado con sonambulismo; por esto, deben comunicarse con su proveedor de atención médica si este llegara a manifestarse.

Ingestión de sodio

Debe indicarse a los pacientes sensibles a la ingestión de sodio (p. ej., aquellos que tienen insuficiencia cardíaca, hipertensión o insuficiencia renal) que Xyrem contiene una cantidad importante de sodio y que deben limitar su ingestión de sodio.

Distribuido por:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, CA 94304

Protegido por las patentes de los EE. UU. n.º 6,472,431; 6,780,889; 7,262,219; 7,851,506; 8,263,650; 8,324,275; 8,461,203; 8,772,306; 8,859,619; 8,952,062