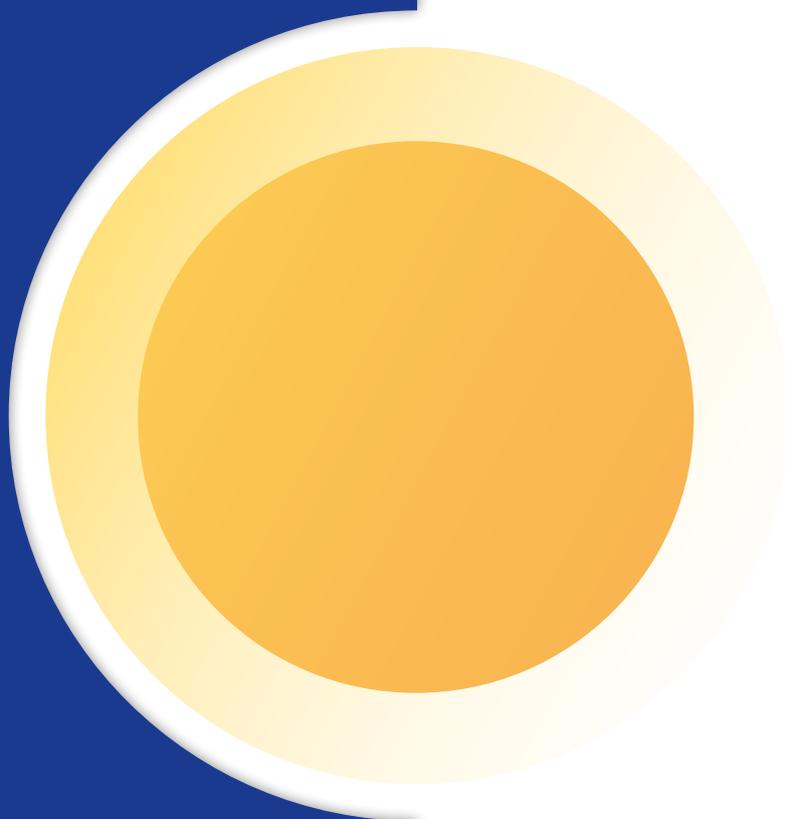


OXYBATE DE SODIUM



**PLAN DE GESTION
DES RISQUES
ET RAPPEL
DU BON USAGE**

**Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant
des médicaments à base d'oxybate de sodium,
sous l'autorité de l'ANSM.**

1.	INTRODUCTION	5
2.	OXYBATE DE SODIUM	6
	2.1. Principe actif	6
	2.2. Mécanisme d'action	6
	2.3. Profil de sécurité	6
	2.4. Modalités d'utilisation	8
	2.5. Risque de mésusage	10
3.	SÉCURISATION DE LA PRESCRIPTION/DISPENSATION	11
	3.1. Mesures mises en place	11
	3.2. Carnet de suivi patient	12
	3.3. Modalités d'approvisionnement en oxybate de sodium	13
4.	ANNEXES	14
	Liste des questions destinées à identifier un mésusage, une consommation excessive, un abus ou un usage détourné de l'oxybate de sodium	14

1. INTRODUCTION

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques de l'oxybate de sodium. Il a pour objectif de vous informer sur ses conditions d'utilisation et risques de mésusage.

L'oxybate de sodium est indiqué dans le traitement de la narcolepsie chez les patients adultes, les adolescents et les enfants à partir de 7 ans, présentant une cataplexie¹ et a obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe depuis le 13 octobre 2005². L'oxybate de sodium est disponible en France depuis octobre 2006 et a obtenu l'extension d'indication pédiatrique en décembre 2020.

Consultez la liste des spécialités disposant de l'indication en pédiatrie sur la base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

La prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Le renouvellement est non restreint.

Afin de mieux connaître et encadrer les pratiques de prescription de l'oxybate de sodium, préciser son profil de tolérance et réduire les risques de mésusage, d'abus, de détournement et de pharmacodépendance, UCB Pharma a mis en place, **en accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), un plan de gestion des risques qui comprend des mesures de sécurisation de la prescription/dispensation décrites au chapitre 3.**

Pour tout complément d'information sur l'oxybate de sodium veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'oxybate de sodium ou contactez le service d'information médicale du laboratoire titulaire.

Pour plus d'informations,
consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Xyrem
ou un de ses médicaments génériques,
sur la base de données publique des médicaments
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
ou sur le site de l'EMA
www.ema.europa.eu/

2. OXYBATE DE SODIUM

2-1 – PRINCIPE ACTIF¹

La substance active est l'oxybate de sodium, connu également sous le nom de **gammahydroxybutyrate (GHB)**, une substance présente naturellement dans notre cerveau. L'oxybate de sodium est le sel de sodium du GHB.

2-2 – MÉCANISME D'ACTION¹

L'oxybate de sodium est un dépresseur du système nerveux central (SNC) qui réduit la somnolence diurne excessive (SDE) et la cataplexie chez les patients narcoleptiques et modifie l'architecture du sommeil en réduisant le sommeil de nuit fragmenté.

Le mécanisme d'action précis de l'oxybate de sodium n'est pas connu. Cependant l'oxybate de sodium agirait en favorisant le sommeil à ondes lentes (delta) et en consolidant la durée du sommeil nocturne. L'oxybate de sodium administré avant le sommeil nocturne augmente la durée du sommeil en stades III et IV ainsi que la latence du sommeil, tandis qu'il réduit les délais d'endormissements en sommeil paradoxal (SOREMPs).

D'autres mécanismes restant à élucider pourraient également être impliqués.

2-3 – PROFIL DE SÉCURITÉ¹

• Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les sensations vertigineuses, nausées et céphalées, survenant chez 10 à 20 % des patients adultes. Chez l'enfant on retrouve également l'énurésie (perte d'urine).

L'utilisation au cours des essais cliniques de l'oxybate de sodium à doses thérapeutiques n'a pas mis clairement en évidence de syndrome de sevrage. Cependant, dans de rares cas, des effets indésirables tels qu'insomnie, céphalées, anxiété, sensations vertigineuses, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations et troubles psychotiques ont été observés à l'arrêt du GHB.

L'oxybate de sodium est un dépresseur du SNC présentant un risque d'abus bien connu.

Avant traitement, les médecins devront rechercher chez les patients des antécédents ou une prédisposition un abus médicamenteux. Les patients devront être régulièrement surveillés et en cas de suspicion d'abus, le traitement par l'oxybate de sodium devra être arrêté.

Des cas de dépendance ont été rapportés après l'utilisation illicite de l'oxybate de sodium à doses répétées et fréquentes, supérieures aux doses thérapeutiques.

La possibilité d'une dépendance aux doses thérapeutiques ne peut pas être exclue.

Une liste des questions qui peuvent être posées à votre patient, afin de détecter rapidement tout mésusage, est à votre disposition au chapitre 4 Annexes de cette brochure.

Pour consulter l'ensemble des effets indésirables, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques (RCP) de l'oxybate de sodium.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré à votre CRPV de rattachement géographique ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>.

• Interactions médicamenteuses

L'oxybate de sodium ne doit pas être utilisé avec de l'alcool, des hypnotiques sédatifs ou d'autres dépresseurs du SNC.
L'oxybate de sodium est contre-indiqué chez les patients traités par des opiacés ou des barbituriques.

Pour consulter l'ensemble des interactions médicamenteuses, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques (RCP) de l'oxybate de sodium.

• Contre-indications

L'oxybate de sodium est contre-indiqué chez les patients présentant :

- ▶ une hypersensibilité à l'oxybate de sodium ou à l'un des excipients (listés dans Résumé des Caractéristiques du Produit) ;
- ▶ une dépression majeure ;
- ▶ un déficit en succinate-semi-aldéhyde déshydrogénase ;
- ▶ un traitement par des opiacés ou des barbituriques.

• Mises en garde spéciales

L'oxybate de sodium peut provoquer une dépression respiratoire et une dépression du SNC.

Pour consulter l'ensemble des Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques (RCP) de l'oxybate de sodium.

2-4 – MODALITÉS D'UTILISATION¹

• Posologie et recommandations d'ajustement posologique

Chez l'adulte

La posologie initiale recommandée chez l'adulte est de **4,5 g par jour**, à fractionner en deux prises de 2,25 g/dose en raison de la demi-vie courte de l'oxybate de sodium. La première prise sera administrée au coucher, la deuxième prise 2h30 à 4h après.

Si les symptômes ne sont pas complètement contrôlés, la dose totale par nuit devra être augmentée de 1,5 g par jour. Un minimum de une à deux semaines est recommandé entre chaque augmentation de posologie. En cas d'apparition d'effets indésirables importants, la dose totale par nuit devra être diminuée de 1,5 g par jour.

La posologie de 9 g par jour ne doit pas être dépassée en raison de la survenue possible de symptômes sévères.

Population pédiatrique

Adolescents et enfants à partir de 7 ans et avec un poids corporel minimum de 15 kg :

L'oxybate de sodium est administré par voie orale deux fois par nuit. Les recommandations posologiques sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 1 oxybate de sodium dose initiale et schéma de titration recommandés pour les patients pédiatriques dépassée en raison de la survenue possible de symptômes sévères.

Poids du patient	Dose journalière totale initiale (prise en 2 doses fractionnées)*	Schéma de titration (jusqu'à effet clinique)	Dose journalière maximale recommandée
15 kg - < 20 kg	≤ 1 g/jour	≤ 0,5 g/jour/semaine	0,2 g/kg/jour
20 kg - < 30 kg	≤ 2 g/jour	≤ 1 g/jour/semaine	
30 kg - < 45 kg	≤ 3 g/jour	≤ 1 g/jour/semaine	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/jour	≤ 1,5 g/jour/semaine	9 g/jour

*Au coucher et 2,5 à 4 heures plus tard. Pour les enfants qui dorment plus de 8 heures par nuit, l'oxybate de sodium peut être administré après le coucher, tandis que l'enfant est au lit, en deux doses fractionnées égales à 2,5 à 4 heures d'intervalle.

La dose doit être progressivement ajustée jusqu'à l'effet recherché en tenant compte de l'efficacité et de la tolérance (voir rubrique 4.4 du RCP). Un minimum d'une à deux semaines est recommandé entre les paliers d'adaptation posologique. Les recommandations posologiques de l'oxybate de sodium pour les patients pédiatriques (dose initiale, schéma de titration et dose maximale) sont basées sur le poids. Par conséquent, les patients doivent vérifier leur poids à intervalles réguliers, en particulier au cours de la titration pour s'assurer que la dose d'oxybate de sodium appropriée est administrée.

La dose journalière maximale recommandée est de 0,2 g/kg/jour chez les patients pédiatriques pesant moins de 45 kg. Pour les patients pédiatriques pesant 45 kg ou plus, la dose journalière totale maximale est 9 g/jour.

Si l'oxybate de sodium et le valproate sont utilisés de façon concomitante (voir rubrique 4.5 du RCP), une diminution de 20 % de la dose d'oxybate de sodium est recommandée, par ex. 4,8 g/jour au lieu de 6 g/jour.

La sécurité et l'efficacité de l'oxybate de sodium chez les enfants de moins de 7 ans n'ont pas encore été établies et, par conséquent, l'oxybate de sodium n'est pas recommandé en dessous de 7 ans. Les enfants de moins de 15 kg ne doivent pas recevoir d'oxybate de sodium.

Vérifiez que la dose d'oxybate de sodium soit bien exprimée en grammes sur l'ordonnance. Les seringues doseuses d'oxybate de sodium sont graduées en grammes, il ne faut pas interchanger cette seringue doseuse avec d'autres seringues d'autres médicaments.

• Mode d'administration

La prise d'oxybate de sodium doit se faire conformément à ce qui est décrit dans la notice du médicament délivré par le pharmacien en tenant compte des instructions du médecin.

L'alimentation réduisant significativement la biodisponibilité de l'oxybate de sodium, les patients tant adultes que pédiatriques doivent prendre leur repas au minimum plusieurs (2-3) heures avant la première prise d'oxybate de sodium. Les patients adultes et pédiatriques doivent toujours observer le même délai entre la prise du traitement et le repas. Les doses doivent être utilisées dans les 24 heures suivant leur préparation ou être jetées.

• Instructions pour la préparation des doses d'oxybate de sodium

Une boîte d'oxybate de sodium contient 1 flacon de médicament, une seringue graduée, 2 godets doseurs munis de bouchons sécurité enfant, et la notice patient.

Les instructions qui expliquent comment préparer l'oxybate de sodium sont spécifiques au médicament qui a été délivré à votre patient. Ce dernier doit lire attentivement la notice contenue dans la boîte de son médicament.

Il est impératif de n'utiliser que la seringue fournie dans la boîte lors de la préparation des doses d'oxybate de sodium.

2-5 – RISQUE DE MÉSUSAGE

• Historique

En 1964, Henri Laborit synthétise un nouveau composé, l'acide gamma-hydroxybutyrique ou GHB, qui se révèle avoir des propriétés hypnotiques³. Suite à cette observation, le GHB est utilisé en clinique comme anesthésique puis, plus récemment, dans le traitement de la narcolepsie.

Depuis 1999, le GHB, à l'exception des préparations injectables, est inscrit sur la liste des stupéfiants.

• Effets du GHB

Depuis le début des années 1990, des utilisations illicites du GHB ont été rapportées. En effet, à très faibles doses, le GHB a des effets euphorisants et désinhibiteurs, ce qui a conduit à un usage récréatif de cette substance⁴. Le GHB peut induire une hypnose associée à une amnésie. C'est pourquoi il est parfois administré à des fins criminelles, en particulier lors d'abus sexuels⁵.

La consommation non contrôlée de GHB, outre son aspect criminel, comporte d'importants risques de toxicité. L'ingestion de fortes doses de GHB provoque une dépression respiratoire qui peut conduire au coma. En outre, l'usage répété de ces fortes doses crée une dépendance pouvant amener un état de manque prolongé et sévère.

La consommation non contrôlée de GHB, outre son aspect criminel, comporte d'importants risques de toxicité. L'ingestion de fortes doses de GHB provoque une dépression respiratoire qui peut conduire au coma. En outre, l'usage répété de ces fortes doses crée une dépendance pouvant amener un état de manque prolongé et sévère.

3.

SÉCURISATION DE LA PRESCRIPTION/DISPENSATION

3-1 – MESURES MISES EN PLACE

CE CHAPITRE DÉCRIT LES MESURES MISES EN PLACE AFIN D' :

- ▶ assurer une prescription et une distribution sécurisées de l'oxybate de sodium ;
- ▶ assurer une traçabilité des produits et des patients ;
- ▶ inciter à la notification spontanée des effets indésirables présumés et des cas d'abus ou de mésusage.

L'oxybate de sodium est un **stupéfiant**, qui peut faire l'objet de mésusage, d'abus, de pharmacodépendance ou de détournement à des fins criminelles ou festives. Il est important de noter que la quantité d'oxybate de sodium contenue dans un flacon (90 g) est suffisante pour entraîner une soumission chimique ou une intoxication aiguë volontaire.

SPÉCIFICITÉ DE LA PRESCRIPTION D'OXYBATE DE SODIUM :

- ▶ médicament soumis à prescription médicale initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Renouvellement non restreint ;
- ▶ prescription limitée à 28 jours et rédigée sur ordonnance sécurisée. Des ordonnances sécurisées bizones (la narcolepsie est reconnue comme une affection longue durée - ALD) sont disponibles auprès des caisses d'assurance maladie ;
- ▶ délivrance hospitalière uniquement.

L'oxybate de sodium est inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

PAR AILLEURS, DES MESURES SPÉCIFIQUES ONT ÉGALEMENT ÉTÉ MISES EN PLACE EN FRANCE :

- ▶ Information et formation des professionnels de santé et des patients sur la narcolepsie/cataplexie et le bon usage de l'oxybate de sodium grâce à ce document d'information et le document questions/réponses à remettre aux patients ;
- ▶ **Pour toute information vous pouvez contacter le service d'information médicale du laboratoire titulaire.**

3-2 – CARNET DE SUIVI PATIENT

LE CARNET INDIVIDUEL DE SUIVI DU PATIENT CONTIENT :

- ▶ une **note d'information** destinée au patient et aux parents de l'enfant mineur, en deux exemplaires et qui doit être signée (un exemplaire est gardé par le prescripteur initial et un exemplaire par le patient ou les parents de l'enfant mineur) ;
- ▶ des **consignes** très importantes à lire avant d'utiliser le carnet, destinées aux médecins, pharmaciens et patients ;
- ▶ une **carte d'identification**, à compléter et signer par le prescripteur initial, justifiant le traitement du patient par oxybate de sodium et que celui-ci devra toujours conserver sur lui ;
- ▶ un historique du traitement par oxybate de sodium ;
- ▶ un document destiné au patient et intitulé « **Journal du patient** », à compléter par le médecin initiateur ou qui renouvelle le traitement et à présenter impérativement à la pharmacie au moment de la dispensation du médicament. Le pharmacien complétera ce document lors de chaque dispensation.

Vous trouverez également :

- ▶ un document joint au carnet de suivi, intitulé « **Formulaire d'initiation de traitement** », à compléter et à conserver par le médecin initiateur.
- ▶ **le cas échéant, un guide pour les parents/aidants d'enfants traités par oxybate de sodium, contenant des informations importantes sur le bon usage de l'oxybate de sodium.**

CE CARNET DOIT ÊTRE :

- ▶ remis au patient ou aux parents de l'enfant mineur par le prescripteur initial de l'oxybate de sodium en même temps que l'ordonnance, deux brochures d'information patient (une sur le médicament et une sur la narcolepsie/cataplexie) et complété du guide pour les parents/aidants d'enfants traités le cas échéant,
- ▶ apporté par le patient à chaque consultation chez son spécialiste ou son médecin qui renouvelle le traitement ;
- ▶ complété par le(s) médecin(s) en cas de modification de la posologie en utilisant le volet gauche du carnet patient intitulé « **Modifications du traitement** ».

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré à votre CRPV de rattachement géographique ou *via* le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>.

Déclarez également les cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné auprès de votre Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Vous trouverez un aide-mémoire des situations possibles de mésusage au chapitre 4 *Annexes*.

3-3 – MODALITÉS D'APPROVISIONNEMENT EN OXYBATE DE SODIUM

Toute commande d'oxybate de sodium devra être établie par le pharmacien hospitalier selon les modalités d'approvisionnement définies par le laboratoire titulaire.

4. ANNEXES

LISTE DES QUESTIONS DESTINÉES À IDENTIFIER UN MÉSUSAGE, UNE CONSOMMATION EXCESSIVE, UN ABUS OU UN USAGE DÉTOURNÉ DE L'OXYBATE DE SODIUM

1. Depuis la dernière visite ou le dernier contact téléphonique, le patient a-t-il pris de l'oxybate de sodium moins de 2 heures après les repas ?
2. Depuis la dernière visite ou le dernier contact téléphonique, le patient a-t-il pris de l'oxybate de sodium sans tenir compte des horaires de prise recommandés ?
3. Depuis la dernière visite ou le dernier contact téléphonique, le patient a-t-il pris de l'alcool ?
4. Depuis la dernière visite ou le dernier contact téléphonique, le patient a-t-il pris, au moins une fois, plus de deux doses par nuit d'oxybate de sodium ?
5. Depuis la dernière visite ou le dernier contact téléphonique, le patient a-t-il pris au moins une fois une dose d'oxybate de sodium supérieure à 4,5 g par prise ou plus de 9 g par jour ?
6. Depuis la dernière visite ou le dernier contact téléphonique, le patient a-t-il rencontré des difficultés pour préparer ses doses d'oxybate de sodium entraînant un doute sur la quantité absorbée ?
7. Depuis la dernière visite ou le dernier contact téléphonique, le patient vous a-t-il contacté prématurément pour lui renouveler son ordonnance d'oxybate de sodium ?
8. Depuis la dernière visite ou le dernier contact téléphonique, le patient vous a-t-il demandé de modifier sa dose d'oxybate de sodium alors que ses symptômes ne le justifiaient pas ?
9. Le patient a-t-il continué à prendre de l'oxybate de sodium malgré vos recommandations d'arrêter le traitement ?
10. Depuis la dernière visite ou le dernier contact téléphonique, avez-vous eu connaissance d'une utilisation accidentelle ou volontaire d'oxybate de sodium par un proche du patient ?

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1/ Résumé des Caractéristiques des Produits à base d'oxybate de sodium.
- 2/ Autorisation de mise sur le marché. Décision de la Commission Européenne du 13 octobre 2005.
- 3/ Laborit H. Sodium 4-hydroxybutirate. Int J Neuropharmacol. 1964 Sep;3:433-51.
- 4/ Teter CJ, *et al.* A comprehensive review of MDMA and GHB: two common club drugs. Pharmacotherapy. 2001 Dec;21(12):1486-513.
- 5/ ElSohly MA, *et al.* Prevalence of drugs used in cases of alleged sexual assault. J Anal Toxicol. 1999 May-Jun;23(3):141-6.

**Pour toute information,
contactez le service d'information médicale
du laboratoire titulaire.**

**Quels sont les médicaments contenant
de l'oxybate de sodium ?**

**Il s'agit des médicaments suivants :
XYREM® ou un médicament générique.
Le nom du médicament délivré par votre pharmacien
ou prescrit par votre médecin est alors
celui de la substance active suivie du nom
du laboratoire et du dosage.**

**Pour plus d'information,
consultez la base de données publique des médicaments :
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>**