

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oxybate Accord 500 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 500 mg d'oxybate de sodium.

Excipient à effet notoire

Chaque ml de solution contient environ 91 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

La solution buvable est une solution liquide claire à incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes, adolescents et enfants à partir de 7 ans présentant une cataplexie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié et suivi par un médecin spécialiste dans le traitement de la narcolepsie. Les médecins doivent respecter scrupuleusement les contre-indications, les mises en garde et les précautions.

Posologie

Adulte

La dose initiale recommandée est de 4,5 g/jour d'oxybate de sodium à fractionner en deux prises de 2,25 g/dose. La posologie doit être individualisée en fonction de l'efficacité et de la tolérance (voir rubrique 4.4) jusqu'à une posologie maximale de 9 g/jour à fractionner en deux prises identiques de 4,5 g/dose ; la posologie doit être adaptée par paliers de 1,5 g par jour (soit 0,75 g/dose). Un minimum de 1 à 2 semaines est recommandé entre chaque augmentation de dose. La posologie de 9 g/jour ne doit pas être dépassée en raison de la possible survenue de symptômes sévères à des doses de 18 g/jour ou plus (voir rubrique 4.4).

Des doses uniques de 4,5 g ne doivent pas être administrées sauf si le patient a atteint cette dose après une période d'adaptation posologique.

Si l'oxybate de sodium et le valproate sont utilisés de façon concomitante (voir rubrique 4.5), une diminution de 20 % de la dose d'oxybate de sodium est recommandée. La dose initiale recommandée pour l'oxybate de sodium, quand il est utilisé concomitamment avec le valproate est de 3,6 g/jour, administrée par voie orale en 2 doses égales d'approximativement 1,8 g. Si l'utilisation concomitante est justifiée, la réponse du patient et la tolérance doivent être suivies et la dose adaptée en conséquence (voir rubrique 4.4).

Arrêt d'Oxybate Accord

Les effets à l'arrêt du traitement par l'oxybate de sodium n'ont pas été évalués de façon systématique lors d'essais cliniques contrôlés (voir rubrique 4.4).

Si le patient arrête de prendre le médicament pendant plus de 14 jours consécutifs, le traitement doit être réinitialisé à la posologie la plus faible.

Populations particulières

Patients âgés

L'apparition de troubles des fonctions motrices ou cognitives doit être recherchée chez les sujets âgés traités par l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.4).

Insuffisants hépatiques

La posologie initiale doit être réduite de moitié chez tous les patients insuffisants hépatiques et les effets de chaque augmentation posologique devront être surveillés avec attention (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisants rénaux

Tous les patients insuffisants rénaux devront suivre des recommandations afin de réduire leur consommation de sodium (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Adolescents et enfants à partir de 7 ans pesant au moins 15 kg :

Oxybate Accord est administré par voie orale deux fois par nuit. Les recommandations posologiques sont fournies dans le tableau 1.

Tableau 1 : Oxybate de sodium – Dose initiale et titration recommandées chez les patients pédiatriques

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

*Au coucher et 2,5 à 4 heures plus tard. Chez les enfants dormant plus de 8 heures par nuit, l'oxybate de sodium peut être administré après le coucher, pendant que l'enfant est au lit, en deux doses égales espacées de 2,5 à 4 heures.

La posologie doit être augmentée progressivement en fonction de l'efficacité et de la tolérance (voir rubrique 4.4). Un intervalle d'une à deux semaines minimum est recommandé entre chaque augmentation de dose. Les recommandations posologiques d'oxybate de sodium (dose initiale, schéma d'augmentation posologique et dose maximale) chez les patients pédiatriques sont basées sur le poids corporel. Par conséquent, le poids des patients doit être contrôlé régulièrement, notamment pendant l'augmentation posologique, afin de garantir l'administration de la dose appropriée d'oxybate de sodium.

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

En cas d'utilisation concomitante d'oxybate de sodium et de valproate (voir rubrique 4.5), une réduction de 20 % de la dose d'oxybate de sodium est recommandée, par exemple 4,8 g/jour au lieu de 6 g/jour.

L'innocuité et l'efficacité de l'oxybate de sodium chez les enfants de moins de 7 ans n'ont pas été établies ; par conséquent, son utilisation est déconseillée chez les enfants de moins de 7 ans. L'oxybate de sodium ne doit pas être administré chez les enfants de moins de 15 kg.

Mode d'administration

Oxybate Accord doit être absorbé par voie orale au moment du coucher puis de nouveau 2,5 à 4 heures plus tard. Il est recommandé de préparer simultanément les deux doses d'Oxybate Accord au moment du coucher. Une seringue graduée ainsi que deux godets doseurs de 90 ml et deux bouchons de sécurité enfant sont fournis avec Oxybate Accord. Chaque dose mesurée d'Oxybate Accord doit être versée dans un godet doseur et diluée dans 60 ml d'eau avant absorption. L'alimentation réduisant significativement la biodisponibilité de l'oxybate de sodium, les patients, adultes et enfants, doivent prendre leur repas au minimum plusieurs (2-3) heures avant la première prise d'Oxybate Accord. Les patients, adultes et enfants, 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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.

Patients présentant une dépression majeure.

Patients ayant un déficit en succinate-semi-aldéhyde déshydrogénase.

Patients traités par des opiacés ou des barbituriques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Oxybate Accord peut provoquer une dépression respiratoire
--

Dépression respiratoire et du système nerveux central

L'oxybate de sodium peut également induire une dépression respiratoire. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation avant tout traitement de l'apnée du sommeil et la prudence est de mise lors de la mise en place de ce traitement. Des cas d'apnée et de dépression respiratoire ont été observés chez un sujet sain à jeun après la prise d'une dose unique de 4,5 g (deux fois la dose initiale recommandée). Lors de la surveillance post-commercialisation, il a été observé que l'utilisation d'oxybate de sodium peut prédisposer les patients à une sensation d'étouffement pendant leur sommeil. Il convient d'interroger les patients sur d'éventuels signes de dépression du système nerveux central ou respiratoire. Une prudence particulière est de mise chez les patients présentant une affection respiratoire sous-jacente. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de dépression respiratoire pendant le traitement. En raison du risque accru d'apnée du sommeil, les patients ayant un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lors de la prise d'oxybate de sodium.

Au cours des essais cliniques, environ 80 % des patients traités par l'oxybate de sodium ont continué à prendre un stimulant du SNC. L'effet sur la respiration pendant la nuit n'est cependant pas connu. Avant d'augmenter la dose d'oxybate de sodium (voir rubrique 4.2), les prescripteurs doivent être avertis que des apnées du sommeil surviennent chez jusqu'à 50 % des patients narcoleptiques.

- *Benzodiazépines*

Compte tenu de la possibilité d'augmentation du risque de dépression respiratoire, l'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'oxybate de sodium doit être évitée.

- *Alcool et dépresseurs du SNC*

L'utilisation concomitante d'alcool ou de tout médicament dépresseur du SNC et d'oxybate de sodium peut entraîner une potentialisation des effets dépresseurs centraux de l'oxybate de sodium, ainsi qu'une augmentation du risque de dépression respiratoire. Par conséquent, les patients devront être mis en garde contre la prise d'alcool avec l'oxybate de sodium.

- *Inhibiteurs de la Gamma hydroxybutyrate (GHB) déshydrogénase*

Des précautions sont requises pour les patients traités de façon concomitante par valproate ou par d'autres inhibiteurs de la GHB déshydrogénase car des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été observées quand l'oxybate de sodium est co-administré avec le valproate (voir rubrique 4.5). Si l'utilisation concomitante est justifiée, un ajustement de la posologie doit être envisagé (voir rubrique 4.2). De plus, la réponse du patient et la tolérance devront être suivies avec attention et la posologie devra être adaptée en conséquence.

- *Topiramate*

Coma et augmentation de la concentration plasmatique de GHB ont été observés après co-administration d'oxybate de sodium et de topiramate. Par conséquent, les patients doivent être mis en garde contre l'utilisation du topiramate avec l'oxybate de sodium (rubrique 4.5).

Risque d'abus et de dépendance

L'oxybate de sodium, qui est le sel de sodium du gamma hydroxybutyrate (GHB), est un dépresseur du système nerveux central (SNC) présentant un risque d'abus bien connu. Avant traitement, les médecins devront rechercher chez les patients des antécédents ou une prédisposition à l'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 après utilisation illicite de GHB à doses répétées et fréquentes (18 à 250 g/jour) supérieures aux doses thérapeutiques, ont été rapportés. Bien que l'apparition d'une dépendance chez les patients traités par l'oxybate de sodium aux doses thérapeutiques n'ait pas été clairement démontrée, cette possibilité ne peut être exclue.

Porphyrisme

Il a été démontré un effet porphyrogénique de l'oxybate de sodium chez l'animal ou dans des modèles *in vitro* ; par conséquent, son utilisation est considérée comme dangereuse chez les patients ayant une porphyrie.

Effets neuropsychiatriques

Les patients traités par l'oxybate de sodium peuvent présenter une confusion. Dans ce cas, ces patients devront être évalués de façon approfondie et une surveillance appropriée sera effectuée individuellement. D'autres manifestations neuropsychiatriques telles qu'anxiété, psychose, paranoïa, hallucinations et agitation peuvent survenir. La survenue de troubles de la pensée y compris pensées de commettre des actes violents (y compris atteinte à autrui) et/ou d'anomalies du comportement lors d'un traitement par l'oxybate de sodium nécessite une évaluation minutieuse et immédiate.

L'apparition d'une dépression chez les patients traités par oxybate de sodium nécessite une évaluation attentive et immédiate. Les patients ayant des antécédents de troubles affectifs (notamment dépression, anxiété et trouble bipolaire), de tentative de suicide ou de psychose doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite afin de détecter l'apparition de symptômes dépressifs et/ou d'idées suicidaires pendant le traitement par oxybate de sodium. L'utilisation concomitante d'oxybate de sodium est contre-indiquée en cas de dépression majeure (voir rubrique 4.3).

En cas d'incontinence urinaire ou fécale chez un patient traité par l'oxybate de sodium, le prescripteur devra poursuivre les investigations afin d'éliminer des étiologies sous-jacentes.

Des cas de somnambulisme ont été rapportés au cours des essais cliniques avec l'oxybate de sodium. Il n'est pas possible de déterminer si tous les épisodes ou seulement certains d'entre eux correspondent à un somnambulisme vrai (parasomnie survenant pendant le sommeil non paradoxal) ou à un autre trouble médical spécifique. Le risque de blessure ou d'automutilation doit être pris en compte chez tout patient somnambule. C'est pourquoi les épisodes de somnambulisme doivent être minutieusement évalués et des actions appropriées envisagées.

Population pédiatrique :

Surveillance pendant la phase de titration

La tolérance du patient, notamment en ce qui concerne les signes potentiels de dépression du système nerveux central et de dépression respiratoire, doit être étroitement surveillée à chaque augmentation de dose pendant la titration. Cette surveillance attentive implique que les parents ou les aidants observent la respiration de l'enfant après la prise d'oxybate de sodium afin de détecter toute anomalie respiratoire pendant les deux premières heures, par exemple une respiration rauque, une apnée du sommeil ou une cyanose des lèvres et/ou du visage. En cas d'anomalie respiratoire, une assistance médicale doit être demandée. Si une anomalie est constatée après la première dose, la seconde dose ne doit pas être administrée. En l'absence d'anomalie, la seconde dose peut être administrée. La seconde dose ne doit pas être administrée moins de 2,5 heures ni plus de 4 heures après la première. Dans certains cas, par exemple s'il est incertain que les parents ou les aidants puissent assurer une surveillance aussi attentive, l'oxybate de sodium n'est pas recommandé, sauf si une supervision médicale du traitement peut être mise en place.

En cas de doute sur l'administration d'une dose, ne pas réadministrer la dose afin de réduire le risque de surdosage.

Perte de poids

Une perte de poids est fréquente chez les patients traités par oxybate de sodium (voir rubrique 4.8). Chez les enfants, il est important de contrôler leur poids régulièrement, notamment lors de l'ajustement posologique, afin de s'assurer que la dose appropriée d'oxybate de sodium est administrée (voir rubrique 4.2).

Événements neuropsychiatriques

Chez les enfants et les adolescents, une attention particulière doit être portée à l'évaluation de tout risque suicidaire ou dépressif potentiel avant le début du traitement par oxybate de sodium (voir rubrique 4.8) et à la surveillance de tout événement indésirable survenant en cours de traitement.

Alcool et dépresseurs du SNC

Compte tenu du risque lié à la consommation d'alcool chez les adolescents, il est à noter que l'alcool peut accentuer les effets dépresseurs du SNC et respiratoires de l'oxybate de sodium chez les enfants et les adolescents traités par oxybate de sodium (voir rubrique 4.5).

Apport en sodium

Ce médicament contient 182 mg de sodium par gramme d'oxybate de sodium, soit 9,1 % de l'apport journalier maximal recommandé par l'OMS (2 g de sodium) pour un adulte. La dose journalière maximale de ce produit correspond à 81,9 % de l'apport journalier maximal recommandé par l'OMS pour le sodium.

Oxybate Accord est considéré comme riche en sodium. Il convient d'en tenir compte, notamment pour les personnes suivant un régime hyposodé. Une recommandation visant à réduire l'apport en sodium doit être envisagée avec prudence dans la prise en charge des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.9).

Patients âgés

Les données cliniques chez le sujet âgé sont très limitées. Par conséquent, les patients âgés doivent être suivis avec attention lors d'un traitement par l'oxybate de sodium pour dépister des déficiences des fonctions motrices et/ou cognitives.

Patients épileptiques

Des crises convulsives ont été observées chez des patients traités par l'oxybate de sodium. Chez les patients épileptiques, la sécurité et l'efficacité de l'oxybate de sodium n'ont pas été établies, son utilisation n'est donc pas recommandée.

Effet rebond et syndrome de sevrage

Les effets à l'arrêt du traitement par l'oxybate de sodium n'ont pas été évalués systématiquement au cours des essais cliniques contrôlés. Chez certains patients, la cataplexie peut réapparaître à une fréquence plus élevée à l'arrêt du traitement par l'oxybate de sodium ; cependant, cela peut être dû à la variabilité

normale de la maladie. Bien que l'expérience acquise lors des études cliniques avec l'oxybate de sodium aux doses thérapeutiques chez des patients atteints de narcolepsie/cataplexie n'ait pas mis clairement en évidence de syndrome de sevrage, dans de rares cas, des événements tels qu'insomnie, céphalées, anxiété, sensations vertigineuses, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations et troubles psychotiques ont été observés à l'arrêt du GHB.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'association de l'alcool et de l'oxybate de sodium peut provoquer une potentialisation des effets dépresseurs centraux de l'oxybate de sodium. Les patients devront être mis en garde contre l'utilisation de boissons alcoolisées avec l'oxybate de sodium.

L'oxybate de sodium ne doit pas être utilisé en association avec des hypnotiques sédatifs ou avec d'autres dépresseurs du SNC.

Hypnotiques sédatifs

Les études d'interactions médicamenteuses chez des adultes volontaires sains traités par oxybate de sodium (dose unique de 2,25 g) et lorazépam (dose unique de 2 mg) et tartrate de zolpidem (dose unique de 5 mg) n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques. Une augmentation de la somnolence a été observée lors de l'administration concomitante d'oxybate de sodium (2,25 g) et de lorazépam (2 mg). L'interaction pharmacodynamique avec le zolpidem n'a pas été évaluée. Lors de l'association de doses plus élevées d'oxybate de sodium, jusqu'à 9 g/jour, et de doses plus élevées d'hypnotiques (dans l'intervalle de doses recommandé), des interactions pharmacodynamiques avec symptômes de dépression du système nerveux central et/ou de dépression respiratoire ne peuvent être exclues (voir rubrique 4.3).

Tramadol

Une étude d'interaction médicamenteuse chez des adultes volontaires sains traités par oxybate de sodium (dose unique de 2,25 g) et tramadol (dose unique de 100 mg) n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique. Lors de l'association de doses plus élevées d'oxybate de sodium, jusqu'à 9 g/jour, et de doses plus élevées d'opiacés (dans l'intervalle de doses recommandé), des interactions pharmacodynamiques avec symptômes de dépression du système nerveux central et/ou de dépression respiratoire ne peuvent être exclues (voir rubrique 4.3).

Antidépresseurs

Les études d'interaction médicamenteuse chez des adultes volontaires sains traités par oxybate de sodium (dose unique de 2,25 g) et antidépresseurs, chlorhydrate de protriptyline (dose unique de 10 mg) et duloxétine (60 mg à l'état d'équilibre), n'ont pas montré d'interaction pharmacocinétique. Il n'a pas été observé d'effet additionnel sur la somnolence lors de la comparaison de doses uniques d'oxybate de sodium seul (2,25 g), et de doses d'oxybate de sodium (2,25 g) en association avec la duloxétine (60 mg à l'état d'équilibre). Les antidépresseurs ont été utilisés dans le traitement de la cataplexie. Un possible effet additif des antidépresseurs et de l'oxybate de sodium ne peut pas être exclu. La fréquence des effets indésirables a été augmentée lors de la co-administration d'oxybate de sodium et d'antidépresseurs tricycliques.

Modafinil

Une étude d'interaction médicamenteuse chez des adultes volontaires sains traités par oxybate de sodium (dose unique de 4,5 g) et modafinil (dose unique de 200 mg) n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique. L'oxybate de sodium a été administré de façon concomitante avec des médicaments stimulants du SNC chez environ 80 % des patients au cours des études cliniques dans la narcolepsie. L'effet sur la respiration pendant la nuit n'est cependant pas connu.

Oméprazole

La co-administration d'oméprazole n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la dose d'oxybate de sodium lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Ibuprofène

Des études d'interaction chez le volontaire sain ont démontré l'absence d'interaction pharmacocinétique entre l'oxybate de sodium et l'ibuprofène.

Diclofénac

Des études d'interaction chez le volontaire sain ont démontré l'absence d'interaction pharmacocinétique entre l'oxybate de sodium et le diclofénac. La co-administration d'oxybate de sodium et de diclofénac chez le volontaire sain a réduit les troubles de l'attention dus à l'administration de l'oxybate de sodium seul, selon les résultats des tests psychométriques.

Inhibiteurs de la GHB déshydrogénase

L'oxybate de sodium étant métabolisé par la GHB déshydrogénase, il existe un risque potentiel d'interaction avec les médicaments stimulant ou inhibant cette enzyme (ex : valproate, phénytoïne ou éthosuximide) (voir rubrique 4.4).

La co-administration d'oxybate de sodium (6 g par jour) et de valproate (1250 mg par jour) a entraîné une augmentation de l'exposition systémique à l'oxybate de sodium d'environ 25 % et n'a pas entraîné de modification de la C_{max}. Aucun effet sur la pharmacocinétique du valproate n'a été observé. Les effets pharmacodynamiques en résultant, y compris l'augmentation des troubles cognitifs et de la somnolence, ont été supérieurs lors de la co-administration par rapport à ceux observés lors de l'administration de chaque médicament seul. Si l'administration concomitante est justifiée, la réponse du patient et la tolérance devront être suivies et la posologie adaptée si nécessaire (voir rubrique 4.2).

Topiramate

De possibles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ne peuvent être exclues lors de l'utilisation concomitante d'oxybate de sodium et de topiramate, car un coma et une augmentation de la concentration plasmatique de GHB ont été signalés chez des patients utilisant de l'oxybate de sodium et du topiramate de façon concomitante (rubrique 4.4).

Des études *in vitro* réalisées sur microsomes hépatiques humains poolés montrent que l'oxybate de sodium n'inhibe pas significativement l'activité des isoenzymes humaines (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais un effet embryolétal a été observé au cours des études chez le rat et le lapin (voir rubrique 5.3).

Des données provenant d'un nombre limité de femmes enceintes exposées durant le premier trimestre de la grossesse indiquent la possibilité d'un risque accru d'avortement spontané. À ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles.

Les données limitées chez les femmes enceintes pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif, ni de toxicité fœtale/néonatale de l'oxybate de sodium.

L'oxybate de sodium n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

L'oxybate de sodium et / ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Des modifications de la structure du sommeil ont été observées chez les nourrissons allaités de mères exposées, ce qui pourrait être compatible avec les effets de l'oxybate de sodium sur le système nerveux.

L'oxybate de sodium ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de l'oxybate de sodium sur la fertilité. Les études chez les rats mâles et femelles à des doses de GHB allant jusqu'à 1 000 mg/ kg/ jour n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'oxybate de sodium a un retentissement majeur sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Pendant au minimum 6 heures après la prise d'oxybate de sodium, les patients ne doivent pas entreprendre d'activités nécessitant vigilance ou coordination motrice, telles que l'utilisation de machines ou la conduite automobile.

Quand les patients commencent à prendre de l'oxybate de sodium et jusqu'à ce qu'ils sachent si le médicament a encore des effets le jour suivant, ils devront être très prudents lors de la conduite d'un véhicule, la manipulation d'une machine lourde ou la réalisation d'une tâche pouvant être dangereuse ou nécessitant une vigilance complète.

Pour les patients pédiatriques, il est conseillé aux médecins et aux parents ou soignants que si le rapport dose quotidienne/poids corporel dépasse 0,1 g/kg/jour, le délai d'attente peut être supérieur à 6 heures en fonction de la sensibilité individuelle.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Études cliniques

Le profil de sécurité était qualitativement identique dans les études menées chez l'adulte et chez l'enfant.

Les effets indésirables chez les adultes les plus fréquemment rapportés sont sensations vertigineuses, nausées et céphalées, survenant chez 10 à 20 % des patients. Les effets indésirables les plus graves sont tentative de suicide, psychose, dépression respiratoire et convulsion.

Chez l'adulte, l'efficacité et l'innocuité de l'oxybate de sodium dans le traitement des symptômes de la narcolepsie ont été établies dans quatre essais multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo et menés en groupes parallèles chez des patients narcoleptiques avec cataplexie, à l'exception d'un essai où la cataplexie n'était pas un critère d'inclusion. Deux études de phase 3 et une étude de phase 2, en double aveugle, contrôlées par placebo et menées en groupes parallèles, ont été réalisées afin d'évaluer l'indication de l'oxybate de sodium dans la fibromyalgie chez l'adulte. Par ailleurs, des études d'interactions médicamenteuses randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo et croisées, portant sur l'ibuprofène, le diclofénac et le valproate, ont été menées chez des sujets adultes sains et sont résumées dans la section 4.5.

Expérience post-commercialisation

En plus des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation. Il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable la fréquence de leur incidence dans la population traitée.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA.

Estimation de la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	Fréquent	Rhinopharyngite, sinusite
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit
	Fréquence indéterminée	Déshydratation, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression, cataplexie, anxiété, rêves anormaux, état confusionnel, désorientation, cauchemars, somnambulisme, troubles du sommeil, insomnie, insomnie de milieu de nuit, nervosité
	Peu fréquent	Tentative de suicide, psychose, paranoïa, hallucinations, troubles de la pensée, agitation, insomnie d'endormissement
	Fréquence indéterminée	Idées suicidaires, idées d'homicide, agression, humeur euphorique, troubles des conduites alimentaires liés au sommeil, attaque de panique, manie/trouble bipolaire, idée délirante, bruxisme, irritabilité et libido augmentée
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
	Fréquent	Paralysie du sommeil, somnolence, tremblements, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, hypoesthésie, paresthésie, sédation, dysgueusie
	Peu fréquent	Myoclonies, amnésie, syndrome des jambes sans repos
	Fréquence indéterminée	Convulsions, perte de connaissance, dyskinésie
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertige
	Fréquence indéterminée	Acouphènes
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée, ronflement, congestion nasale
	Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire, apnée du sommeil, sensation d'étouffement
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées (la fréquence des nausées est plus importante chez la femme que chez l'homme)
	Fréquent	Vomissements, diarrhée, douleur abdominale haute
	Peu fréquent	Incontinence fécale
	Fréquence indéterminée	Sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hyperhidrose, éruption cutanée
	Fréquence indéterminée	Urticairé, angioedème, séborrhée
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Arthralgie, spasmes musculaires, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Énurésie nocturne, incontinence urinaire,
	Fréquence indéterminée	Pollakiurie / impériosité mictionnelle, nocturie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie, fatigue, sensation d'ébriété, œdème périphérique
Investigations	Fréquent	Augmentation de la pression artérielle, perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Chute

Description de certains effets indésirables

Chez certains patients, les accès de cataplexie peuvent réapparaître à une fréquence plus élevée à l'arrêt du traitement par l'oxybate de sodium, cependant, cela peut être dû à la variabilité normale de la maladie. Bien que l'expérience acquise lors des études cliniques avec l'oxybate de sodium aux doses thérapeutiques chez des patients narcoleptiques/cataplexiques n'ait pas mis clairement en évidence de syndrome de sevrage, 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.

Populations particulières

Population pédiatrique

Chez l'enfant, l'efficacité et la sécurité de l'oxybate de sodium dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie ont été établies dans une étude multicentrique de phase 2/3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et avec arrêt du traitement.

Dans une étude menée chez l'enfant et l'adolescent, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'énurésie (18,3 %), les nausées (12,5 %), les vomissements (8,7 %), la perte de poids (8,7 %), la diminution de l'appétit (6,7 %), les céphalées (5,8 %) et les vertiges (5,8 %). Des idées suicidaires (1 %) et des épisodes psychotiques aigus (1 %) ont également été rapportés (voir rubriques 4.4 et 5).

Chez certains enfants âgés de 7 à moins de 18 ans, la pharmacovigilance a montré que l'oxybate de sodium a été arrêté en raison de troubles du comportement, d'agressivité et de modifications de l'humeur.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les données sur les signes et les symptômes associés à un surdosage avec l'oxybate de sodium sont limitées. La plupart des données proviennent de l'utilisation illicite du GHB. L'oxybate de sodium est le sel sodique du GHB. Les manifestations associées au syndrome de sevrage ont été observées en dehors des doses thérapeutiques.

Symptômes

Les patients ont présenté des degrés divers d'altération de la conscience pouvant fluctuer rapidement entre un état confusionnel agité, agressif avec ataxie et un coma. Des vomissements (même avec une conscience altérée), des sueurs, des céphalées et une altération des capacités psychomotrices peuvent être observés. Une vision trouble a été rapportée. Un coma profond ainsi qu'une acidose ont été observés à fortes doses. Des myoclonies et des crises tonico-cloniques ont été rapportées. Des cas d'altération du rythme et de l'amplitude de la respiration et de dépression respiratoire mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant intubation et ventilation, ont été rapportés. Respiration de Cheyne-Stokes et apnée ont été observées. Bradycardie et hypothermie peuvent accompagner une perte de conscience ainsi qu'une hypotonie musculaire sans perte des réflexes ostéotendineux. La bradycardie a bien répondu à une administration intraveineuse d'atropine. Des cas d'hypernatrémie avec alcalose métabolique ont été rapportés dans le cadre d'une administration concomitante de NaCl par perfusion.

Prise en charge

Un lavage gastrique peut être envisagé si l'ingestion d'autres produits est suspectée. En raison de la possibilité de vomissements en présence d'une altération de la conscience, la mise en position de sécurité

(en décubitus latéral gauche) et une protection des voies aériennes par intubation peuvent être justifiées. Malgré la possibilité d'absence de réflexe pharyngé chez les patients en coma profond, les patients inconscients peuvent devenir agressifs au moment de l'intubation, une séquence d'induction rapide (sans l'usage de sédatifs) doit être envisagée.

Aucune régression des effets dépresseurs centraux de l'oxybate de sodium ne peut être attendue avec l'administration de flumazénil. Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de naloxone dans le traitement d'un surdosage avec le GHB. L'utilisation de l'hémodialyse ou de toute autre forme d'épuration extracorporelle n'a pas été étudiée en cas de surdosage par l'oxybate de sodium, mais a été rapportée dans des cas d'acidose due à un surdosage de GHB. Cependant, en raison du métabolisme rapide de l'oxybate de sodium, ces mesures ne sont peut-être pas justifiées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux ; code ATC : N07XX04.

Mécanisme d'action

L'oxybate de sodium est un dépresseur du système nerveux central qui réduit la somnolence diurne excessive 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 des stades 3 et 4 ainsi que la latence du sommeil tandis qu'il réduit la fréquence des épisodes d'endormissement en sommeil paradoxal (SOREMPs). D'autres mécanismes restant à élucider pourraient également être impliqués.

Selon les données des essais cliniques, plus de 80 % des patients ont maintenu l'utilisation d'un stimulant en association.

Adultes

L'efficacité de l'oxybate de sodium dans le traitement des symptômes de la narcolepsie a été établie au cours de quatre essais multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo en groupes parallèles (essais 1, 2, 3 et 4) chez des patients narcoleptiques ayant une cataplexie sauf pour l'essai 2 où la cataplexie n'était pas un critère d'inclusion. L'association d'un stimulant était autorisée dans toutes les études (sauf pour la phase de traitement actif de l'essai 2) ; les antidépresseurs étaient supprimés avant le traitement actif dans tous les essais à l'exception de l'essai 2. Dans chaque étude, la dose quotidienne était divisée en 2 doses égales. Chaque nuit, la première dose était prise au moment du coucher et la deuxième dose 2,5 à 4 heures plus tard.

Tableau 2 Résumé des essais cliniques réalisés avec l'oxybate de sodium pour le traitement de la narcolepsie

Essai	Efficacité primaire	N	Efficacité secondaire	Durée	Traitement actif et dose (g/j)
Essai 1	EDS (ESS) ; CGIc	246	MWT/architecture du sommeil/cataplexie/sommes/FOSQ	8 semaines	Oxybate de sodium 4,5 - 9
Essai 2	EDS (MWT)	231	Architecture du sommeil/ ESS/CGIc/sommes	8 semaines	Oxybate de sodium 6 - 9 Modafinil 200-600 mg
Essai 3	Cataplexie	136	EDS (ESS)/CGIc/sommes	4 semaines	Oxybate de sodium 3 - 9
Essai 4	Cataplexie	55	Aucun	4 semaines	Oxybate de sodium 3 - 9

EDS : somnolence diurne excessive ; ESS : Échelle de sommeil d'Epworth ; MWT : test du maintien d'éveil ; sommes : nombre de sommes inattendus pendant la journée ; CGIc : impression clinique globale de changement ; FOSQ : résultats fonctionnels du questionnaire de sommeil.

L'essai 1 a inclus 246 patients narcoleptiques avec une période d'une semaine de titration. Les mesures primaires de l'efficacité étaient des modifications de la somnolence diurne excessive mesurées par l'échelle de sommeil d'Epworth (ESS) et la modification de la sévérité globale des symptômes de narcolepsie du patient évaluée par l'investigateur utilisant l'impression clinique globale de changement (CGIc).

Tableau 3 Résumé de l'ESS dans l'Essai 1

Échelle de sommeil d'Epworth (ESS ; de 0 à 24)				
Groupe de dose [g/j (n)]	Valeur de référence	Endpoint	Changement médian par rapport à la valeur de référence	Changement par rapport à la valeur de référence comparativement au placebo (valeur 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

Tableau 4 Résumé de la CGIc de l'Essai 1

Impression clinique globale de changement (CGI-c)		
Groupe de dose [g/j (n)]	Répondeurs* N (%)	Changement par rapport à la valeur de référence comparativement au placebo (valeur 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
--------	-----------	---------

* Les données de la CGIc ont été analysées en définissant les réponders comme étant les patients très améliorés ou bien améliorés.

L'essai 2 a comparé les effets de l'administration orale de l'oxybate de sodium, du modafinil et de l'association oxybate de sodium + modafinil au placebo dans le traitement de la somnolence diurne de la narcolepsie. Durant les 8 semaines de double aveugle, les patients prenaient du modafinil à une dose déterminée ou l'équivalent placebo. La dose d'oxybate de sodium ou de placebo était de 6 g/jour pendant les 4 premières semaines et était augmentée à 9 g/jour pendant les 4 semaines restantes. Le critère primaire d'efficacité était la somnolence diurne excessive mesurée par une réponse objective au test du maintien d'éveil (MWT).

Tableau 5 **Résumé du MWT de l'Essai 2**

ESSAI 2				
Groupe de dose	Valeur de référence	Endpoint	Changement moyen par rapport à la valeur de référence	Endpoint comparé au placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Oxybate de sodium (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Oxybate de sodium + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

L'essai 3 a inclus 136 patients narcoleptiques présentant une cataplexie modérée à sévère (médiane de 21 attaques de cataplexie par semaine) à la valeur de référence. Le critère d'efficacité primaire dans cet essai était la fréquence des attaques de cataplexie.

Tableau 6 **Résumé des résultats de l'Essai 3**

Dose	Nombre de sujets	Attaques de cataplexie		
Essai 3		Valeur de référence	Changement médian par rapport à la valeur de référence	Changement par rapport à la valeur de référence comparé au placebo (valeur p)
		Valeur médiane des attaques/semaine		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/jour	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/jour	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/jour	33	23,5	-16	0,0008

L'essai 4 a inclus 55 patients narcoleptiques qui ont pris de l'oxybate de sodium en ouvert pendant 7 à 44 mois. Les patients étaient randomisés pour poursuivre le traitement par l'oxybate de sodium à dose stable ou par du placebo. L'essai 4 était destiné à évaluer spécifiquement l'efficacité en continu de l'oxybate de sodium après une longue utilisation. Le critère primaire d'efficacité dans cet essai était la fréquence des attaques de cataplexie.

Tableau 7 **Résumé des résultats de l'Essai 4**

Groupe	Nombre de	Attaques de cataplexie		
Essai 4		Valeur de référence	Changement médian par rapport à la valeur de référence	Changement par rapport à la valeur de référence comparé au placebo (valeur p)
		Valeur médiane des attaques /2 semaines		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Oxybate de sodium	26	1,9	0	p < 0,001

Dans l'essai 4, la réponse était similaire en nombre pour les patients traités aux doses de 6 à 9 g/jour, mais aucun effet n'a été mis en évidence chez les patients traités à des doses inférieures à 6 g/jour.

Population pédiatrique

L'efficacité de l'oxybate de sodium chez les enfants narcoleptiques avec cataplexie a été établie dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et avec arrêt progressif du traitement.

Cette étude a démontré l'efficacité clinique de l'oxybate de sodium dans le traitement de la cataplexie et de la somnolence diurne excessive (SDE) chez les enfants narcoleptiques.

63 patients ont été randomisés dans la population d'efficacité. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation du nombre de crises de cataplexie hebdomadaires entre les deux dernières semaines de la période à dose stable et la période en double aveugle.

Durant la période en double aveugle, la variation médiane (Q1, Q3) par rapport à la valeur initiale (c.-à-d. les 2 dernières semaines de la période à dose stable) du nombre hebdomadaire de crises de cataplexie était de 12,71 (3,44 ; 19,77) chez les patients randomisés dans le groupe placebo et de 0,27 (-1,00 ; 2,50) chez ceux randomisés dans le groupe oxybate de sodium.

Tableau 8 : Résumé des résultats de l'étude 13-005 chez les enfants et adolescents

Groupe de traitement	Nombre de patients	Nombre hebdomadaire de crises de cataplexie (médiane)		
		Valeurs de référence (c.-à-d. les 2 dernières semaines de dose stable période)	Double aveugle période	Changement par rapport à la ligne de base
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Oxybate de	31	3,50	3,77	0,27
valeur p				< 0,0001

Lors des analyses de sous-groupes par tranche d'âge (7-11 ans et 12-17 ans) réalisées pour le critère d'évaluation principal, des résultats similaires ont été observés. Pendant la période de traitement en double aveugle, chez les sujets âgés de 7 à 11 ans, la variation médiane (Q1, Q3) par rapport à la valeur initiale du nombre hebdomadaire de crises de cataplexie était de 18,32 (7,58 ; 35,75) pour les sujets randomisés dans le groupe placebo et de 0,13 (-1,15 ; 2,05) pour les sujets randomisés dans le groupe oxybate de

sodium ($p < 0,0001$). Durant la période de traitement en double aveugle, chez les sujets âgés de 12 à 17 ans, la variation médiane (Q1, Q3) du nombre hebdomadaire de crises de cataplexie par rapport à la valeur initiale était de 9,39 (1,08 ; 16,12) pour les sujets randomisés dans le groupe placebo et de 0,58 (-0,88 ; 2,58) pour ceux randomisés dans le groupe oxybate de sodium ($p = 0,0044$).

Durant cette même période, la variation médiane (Q1, Q3) du critère d'évaluation secondaire (variation du score ESS) par rapport à la valeur initiale (mesurée lors de la visite 3, à la fin de la période à dose stable) était de 3,0 (1,0 ; 5,0) pour les sujets randomisés dans le groupe placebo et de 0,0 (-1,0 ; 2,0) pour ceux randomisés dans le groupe oxybate de sodium. La comparaison de l'évolution du rang par rapport à la valeur initiale entre les traitements était statistiquement significative ($p = 0,0004$) après analyse par ANCOVA, le traitement étant considéré comme un facteur et le rang initial comme une covariable. Les sujets randomisés dans le groupe placebo présentaient, en moyenne, des scores ESS (CHAD) plus élevés à l'inclusion que ceux sous oxybate de sodium.

Tableau 9 : Résumé du score ESS (CHAD) pendant la période de traitement en double aveugle (population d'efficacité)

Groupe de traitement	Nombre de patients	Changement du score ESS (CHAD) (médiane)		
		Valeurs initiales (Visite 3 - Fin de la Période de dose stable)	Fin de la période de traitement en double aveugle (Visite 4)	Changement par rapport à la ligne de base
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Oxybate de sodium	31	8,0	9,0	0,0
valeur p				0,0004

Abréviations : ESS (CHAD) = Échelle de somnolence d'Epworth pour enfants et adolescents

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption de l'oxybate de sodium est rapide et presque complète après administration orale ; elle est retardée et diminuée par un repas riche en graisses. L'oxybate de sodium est éliminé principalement par métabolisme avec une demi-vie de 0,5 à 1 heure. La pharmacocinétique n'est pas linéaire ; l'aire sous la courbe (AUC) est multipliée par 3,8 lorsque la dose est doublée de 4,5 g à 9 g. La pharmacocinétique n'est pas modifiée lors de prises répétées.

Absorption

L'oxybate de sodium est absorbé rapidement après administration orale avec une biodisponibilité absolue d'environ 88 %. Les pics moyens de concentrations plasmatiques (1^{er} et 2^{ème} pics) ont été respectivement de 78 et 142 µg/ml, après administration d'une dose quotidienne de 9 g répartie en deux prises équivalentes à 4 heures d'intervalle. Dans 8 études pharmacocinétiques, le temps moyen d'atteinte du pic plasmatique (T_{max}) a varié de 0,5 à 2 heures. Après administration orale, les taux plasmatiques en oxybate de sodium augmentent plus que proportionnellement avec la dose. Des doses uniques supérieures à 4,5 g n'ont pas été étudiées. L'administration d'oxybate de sodium immédiatement après un repas riche en graisses entraîne un retard d'absorption (augmentation du T_{max} moyen de 0,75 h à 2,0 h) ainsi qu'une réduction du pic plasmatique (C_{max}) de 58 % en moyenne et de l'exposition systémique (AUC) de 37 %.

Distribution

L'oxybate de sodium est un composé hydrophile avec un volume apparent de distribution moyen de 190-384 ml/kg. Pour des concentrations en oxybate de sodium allant de 3 à 300 µg/ml, moins de 1 % est lié aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Les études chez l'animal montrent que le métabolisme est la principale voie d'élimination de l'oxybate de sodium, avec production de dioxyde de carbone et d'eau par le cycle de l'acide tricarboxylique (Krebs) et secondairement par β -oxydation. La voie principale fait intervenir une enzyme cytosolique liée au NADP⁺, la GHB déshydrogénase catalysant la transformation de l'oxybate de sodium en semi-aldéhyde succinique qui est métabolisé ensuite en acide succinique par la déshydrogénase semi-aldéhyde succinique. L'acide succinique entre dans le cycle de Krebs où il est métabolisé en dioxyde de carbone et en eau. Une seconde enzyme oxydoréductase mitochondriale, une transhydrogénase, catalyse également la transformation de l'oxybate de sodium en semi-aldéhyde succinique en présence d' α -cétoglutarate. Une autre voie fait intervenir une β -oxydation et le 3,4-dihydroxybutyrate pour conduire à la formation d'acétyl-CoA ; l'acétyl-Co-A entre dans le cycle de l'acide citrique pour conduire à la formation de gaz carbonique et d'eau. Aucun métabolite actif n'a été identifié.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains poolés ont montré que l'oxybate de sodium n'inhibe pas de façon significative l'activité des isoenzymes humaines CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A jusqu'à une concentration de 3 mM (378 μ g/ml). Ces taux sont bien supérieurs aux taux atteints avec des doses thérapeutiques.

Élimination

L'élimination de l'oxybate de sodium se fait presque entièrement par biotransformation en dioxyde de carbone, éliminé ensuite par expiration. En moyenne, moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine 6 à 8 heures après administration. L'excrétion fécale est négligeable.

Populations particulières

Patients âgés

La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium étudiée chez un nombre limité de patients âgés de plus de 65 ans n'a pas été différente de celle observée chez des patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'oxybate de sodium chez l'enfant sont identiques à celles observées chez l'adulte.

À dose égale (mg/kg), les profils de concentration plasmatique en fonction du temps sont similaires chez l'enfant et l'adulte (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Le rein n'intervenant pas de façon significative dans l'excrétion de l'oxybate de sodium, aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients présentant une atteinte rénale ; aucun effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'est attendu.

Insuffisance hépatique

L'oxybate de sodium subit un métabolisme pré-systémique significatif (premier passage hépatique). Après administration d'une dose orale unique de 25 mg/kg, l'AUC est multipliée par deux chez le patient cirrhotique, la clairance orale apparente passe de 9,1 chez le volontaire sain à 4,5 ml/min/kg chez les patients de classe A (sans ascite) et à 4,1 ml/min/kg chez le patient de classe C (avec ascite). La demi-vie d'élimination est significativement augmentée chez les patients de classe C et de classe A comparativement aux sujets témoins ($t_{1/2}$ moyenne de 59 et 32 *versus* 22 minutes). Chez les patients présentant une dysfonction hépatique, la dose initiale d'oxybate de sodium sera réduite de moitié et les réponses aux augmentations de dose seront suivies avec attention (voir rubrique 4.2).

Ethnie

Les effets du métabolisme de l'oxybate de sodium dans les différents groupes ethniques n'ont pas été évalués.

5.3 Données de sécurité précliniques

L'administration répétée d'oxybate de sodium chez le rat (90 jours et 26 semaines) et chez le chien (52 semaines) n'a pas mis en évidence de modifications significatives des paramètres biochimiques et d'altérations micro et macroscopiques. Les signes cliniques attribuables au traitement ont été principalement une sédation, une diminution de la consommation alimentaire, ainsi que des modifications secondaires du poids corporel, augmentation du poids corporel et du poids des organes. L'exposition des rats et des chiens à la NOEL était plus faible (~ 50 %) que chez l'homme. L'oxybate de sodium n'a été ni mutagène, ni clastogène lors des études *in vitro* et *in vivo*.

La gamma butyrolactone, un des précurseurs du GHB testé chez le rat à des doses équivalentes à celles attendues chez l'homme (1,21-1,64 fois), a été considérée (classification NTP) comme non-carcinogène chez le rat et possiblement carcinogène chez la souris, en raison d'une légère augmentation du nombre des phéochromocytomes difficilement interprétable du fait d'une mortalité importante dans le groupe exposé aux fortes doses. Dans une étude de carcinogénicité chez le rat, aucune tumeur attribuée à l'oxybate de sodium n'a été mise en évidence.

Le GHB n'a pas eu d'effet sur l'accouplement, la fertilité et sur le spermogramme ; il n'a pas provoqué de toxicité embryofœtale chez des rates exposées à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour de GHB (1,64 fois l'exposition humaine calculée chez des rates non gestantes). La mortalité périnatale a été augmentée et le poids moyen des petits exposés à la plus forte dose durant la lactation a été diminué. La relation entre ces effets sur le développement et une toxicité chez la mère n'a pas pu être établie. Chez le lapin, une légère fœtotoxicité a été observée.

Dans une étude de toxicité à doses répétées sur 10 semaines menée chez des rats juvéniles traités du 21^e au 90^e jour postnatal, l'oxybate de sodium a induit des effets indésirables, notamment des décès, au cours de la première semaine de traitement, lorsque les animaux étaient âgés de 21 à 27 jours, ce qui correspond à un âge approximatif de 3 à 4 ans chez l'enfant. La toxicité aiguë est apparue à des expositions inférieures à celles attendues chez les patients pédiatriques et la mortalité a été précédée de signes cliniques liés à l'oxybate de sodium (bradypnée, respiration profonde, diminution de l'activité, démarche incoordonnée, altération du réflexe de redressement), conformément à sa pharmacologie attendue. La raison de cette toxicité relativement plus marquée au cours de la première semaine de traitement reste incertaine. Elle pourrait être liée au fait que les jeunes animaux semblent présenter une exposition systémique plus élevée que les rats juvéniles plus âgés. Elle pourrait également être due à une plus grande sensibilité des jeunes rats à l'oxybate de sodium par rapport aux rats juvéniles plus âgés et aux adultes, et/ou à un phénomène de développement d'une tolérance. Une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire, similaire à celle observée chez les adultes, a également été constatée, accompagnée de signes respiratoires (respiration profonde et lente). L'oxybate de sodium n'a pas produit d'effets indésirables sur la croissance et le développement jusqu'à des niveaux d'exposition 2 à 4 fois supérieurs à l'exposition attendue à la dose maximale recommandée chez les sujets pédiatriques (200 mg/kg/jour chez les patients pédiatriques dont le poids corporel est inférieur à 45 kg ou 9 g/jour chez les patients pédiatriques dont le poids corporel est ≥ 45 kg).

Des études ont montré que le GHB induit une sensation qui ressemble à celle produite par l'alcool, la morphine et certains médicaments GABA-mimétiques. Les études d'auto-administration chez le rat, la souris et le singe ont donné des résultats contradictoires, alors que la tolérance au GHB ainsi que la tolérance croisée à l'alcool et au baclofène ont été clairement établies chez les rongeurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau purifiée

Acide malique pour ajustement du pH

Hydroxyde de sodium pour ajustement du pH

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après la première ouverture : 40 jours

Après dilution dans les godets doseurs, la préparation doit être utilisée dans les 24 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation après première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Oxybate Accord est conditionné dans un flacon ambré en PET (polyéthylène téréphtalate) de 200 ml contenant 180 ml de solution buvable et fermé par un bouchon sécurité enfant à vis en polyéthylène blanc. Chaque boîte contient par ailleurs une seringue doseuse en polypropylène et polyéthylène, un adaptateur en polyéthylène et deux godets doseurs en polypropylène avec bouchons sécurité enfant. La seringue est graduée en g et doit donc être uniquement utilisée pour Oxybate Accord.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigence particulière.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE546497

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17/10/2019
Date du dernier renouvellement : 03/11/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation AFMPS: 08/2026