

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oxybate Kalceks 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 2,25 g dose contient 0,41 g de sodium (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

La solution buvable est claire à légèrement opalescente incolore à jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié et suivi par un médecin spécialiste des troubles du sommeil.

Posologie

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 le possible survenu 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 du traitement

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

La sécurité et l'efficacité de l'oxybate de sodium chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

L'oxybate de sodium 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 de sodium au moment du coucher. Une pipette doseuse graduée ainsi que deux godets doseurs de 90 ml et deux bouchons de sécurité enfant sont fournis avec Oxybate Kalceks. Chaque dose mesurée d'Oxybate Kalceks 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 doivent prendre leur repas au minimum plusieurs (2-3) heures avant la première prise d'oxybate de sodium. Les patients 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 (voir rubrique 6.3) 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 Kalceks peut provoquer une dépression respiratoire.

Dépression respiratoire et du système nerveux central (SNC)

L'oxybate de sodium peut provoquer une dépression respiratoire. Un épisode apnéique et une dépression respiratoire ont été observés chez un volontaire sain à jeun après une prise unique de 4,5 g (le double de la dose initiale recommandée). Les patients doivent être interrogés sur les signes associés à une dépression du système nerveux central ou de l'appareil respiratoire. Une attention particulière devra être portée aux patients ayant une atteinte respiratoire sous-jacente. En raison d'un risque plus élevé d'apnée du sommeil, les patients traités par l'oxybate de sodium ayant un IMC ≥ 40 kg/m² doivent être étroitement surveillés. 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 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 (voir 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.

Porphyrie

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.

La survenue d'une dépression lors d'un traitement par l'oxybate de sodium nécessite une évaluation minutieuse et immédiate. Chez les patients ayant des antécédents dépressif et/ou suicidaire, il faudra surveiller particulièrement et avec attention l'apparition de symptômes dépressifs au cours du traitement par l'oxybate de sodium. L'utilisation de l'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.

Apport en sodium

Ce médicament contient 0,41 g de sodium par 2,25 g de dose, ce qui équivaut à 20 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

La dose quotidienne maximale de ce produit équivaut à 80 % de la dose quotidienne maximale de sodium recommandée par l'OMS.

Oxybate Kalceks est considéré comme un riche en sodium. Cela devrait être particulièrement pris en compte chez les personnes suivant un régime à faible teneur en sel.

Des recommandations pour réduire l'apport sodé doivent être données aux patients ayant une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle ou une altération de la fonction 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 déprimeurs 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 déprimeurs 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, 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 (voir 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 embryoléthale 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. A 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 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.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables 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.

La sécurité et l'efficacité de l'oxybate de sodium dans le traitement des symptômes de la narcolepsie ont été établies au cours de quatre études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo en groupes parallèles chez des patients narcoleptiques ayant une cataplexie sauf pour une étude 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 versus placebo en groupes parallèles ont été réalisées pour évaluer l'oxybate de sodium dans l'indication fibromyalgie. En outre, des études croisées d'interaction médicamenteuse avec de l'ibuprofène, du diclofénac et du valproate, en double aveugle, contrôlées versus placebo, randomisées, ont été réalisées chez des sujets sains et sont résumées dans la rubrique 4.5.

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, idée 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

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, rash

Fréquence indéterminée : urticaire, angioœdème, séborrhée

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent : arthralgies, spasmes musculaires, douleur dorsale

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : énurésie nocturne, incontinence urinaire

Fréquence indéterminée : pollakiurie/impériosité mictionnelle, nycturie

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.

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 a été observé 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. Cependant, en raison du métabolisme rapide de l'oxybate de sodium, ces mesures ne sont pas justifiées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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.

L'efficacité de l'oxybate de sodium dans le traitement des symptômes de la narcolepsie a été établie au cours de quatre essais multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées 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 1 Résumé des essais cliniques réalisés avec l'oxybate de sodium pour le traitement de la narcolepsie

Essai	Efficacité	N	Efficacité secondaire	Durée	Traitement actif et dose
-------	------------	---	-----------------------	-------	--------------------------

	primaire				(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 : Echelle 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 2 Résumé de l'ESS dans l'Essai 1

Echelle 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 (p-valeur)
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 3 Résumé de la CGIc de l'Essai 1

Impression clinique globale de changement (CGIc)		
Groupe de dose ([g/j (n)])	Répondeurs* N (%)	Changement par rapport à la valeur de référence comparativement au placebo (p-valeur)
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 répondeurs 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 4 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 5 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 (p-valeur)
		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 6 Résumé des résultats de l'Essai 4

Groupe	Nombre de sujets	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 (p-valeur)
		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.

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 microgrammes/ml, après administration d'une dose quotidienne de 9 g répartie en deux prises équivalentes à 4 heures d'intervalle. 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 à 2,0 heures) 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 microgrammes/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 semialdéhyde succinique qui est métabolisé ensuite en acide succinique par la déshydrogénase semialdéhyde 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-CoA 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 microgrammes/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.

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

La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Insuffisance rénale

Le rein n'intervenant pas de façon significative dans l'excrétion de l'oxybate de sodium, 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 préclinique

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 ($\approx 50\%$) 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 noncarcinogène 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.

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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide malique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

5 ans.

Après la première ouverture : 90 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

180 ml de solution dans un flacon ambré en PET de 200 ml fermé avec un bouchon de sécurité enfant en HDPE/polypropylène avec un joint d'étanchéité et un opercule intérieur en plastique polespan.

Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur à pression pour flacon en LDPE, un dispositif de mesure gradué en polypropylène/polyéthylène (gradué pour un dosage de 1,5 g à 4,5 g), deux godets doseurs en polypropylène et deux bouchons sécurité enfant à vis en HDPE.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettonie

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE545271

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

Date de première autorisation : 20/09/2019

Date de dernier renouvellement : 29/12/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2024

Date d'approbation du texte : 11/2024