

## **XYREM**

Oxybate de sodium

### **DENOMINATION DU MEDICAMENT**

XYREM 500 mg/ml, solution buvable.

### **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 ml de Xyrem contient 500 mg d'oxybate de sodium  
Pour les excipients, voir « Données pharmaceutiques ».

### **FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution buvable. La solution buvable est claire à légèrement opalescente.

### **DONNEES CLINIQUES**

#### **Indications thérapeutiques**

Traitement de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie.

#### **Posologie et mode d'administration**

Le traitement devra être initié et suivi par un médecin spécialiste des troubles du sommeil. En raison du risque bien connu de mésusage de l'oxybate de sodium, le médecin devra rechercher des antécédents d'abus médicamenteux chez le patient (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

La posologie initiale recommandée est de 4,5 g/jour d'oxybate de sodium (9 ml de Xyrem) à fractionner en deux prises de 2,25 g (4,5 ml/dose). La posologie doit être individualisée en fonction de l'efficacité et de la tolérance (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi ») jusqu'à une posologie maximale de 9 g/jour (18 ml) 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 ou 1,5 ml/dose). Un minimum de 2 semaines est recommandé entre chaque augmentation de posologie. 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 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Une seringue de 10 ml ainsi que deux godets doseurs de 90 ml sont fournis avec Xyrem. Chaque dose de Xyrem doit être diluée dans 60 ml d'eau dans un verre doseur avant l'ingestion.

Une dose unique de 4,5 g ne doit pas être administrée avant que le patient n'ait atteint ce niveau de dose après titration.

L'alimentation réduit significativement la biodisponibilité de l'oxybate de sodium ; par conséquent, les patients doivent prendre leur repas au moins quelques (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.

### **Utilisation de Xyrem**

Xyrem 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 de Xyrem avant d'aller se coucher. Une seringue graduée ainsi que deux godets doseurs munis d'un bouchon de sécurité/enfant sont fournis avec Xyrem. Chaque dose mesurée de Xyrem doit être versée dans le godet doseur et diluée dans 60 ml d'eau.

### **Arrêt du traitement par Xyrem**

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 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

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

#### *Patients insuffisants hépatiques*

La posologie initiale doit être réduite de moitié chez les patients insuffisants hépatiques et les effets de chaque augmentation posologique devront être surveillés avec attention (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

#### *Patients insuffisants rénaux*

Les patients insuffisants rénaux devront suivre des recommandations diététiques afin de réduire leur consommation de sodium (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

#### *Sujets âgés*

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

#### *Enfants et adolescents*

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez l'enfant et l'adolescent n'ayant pas été établies, l'utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

### **Contre-indications**

Hypersensibilité à l'oxybate de sodium ou à l'un des excipients.

L'oxybate de sodium est contre-indiqué chez les patients présentant une déficience en semialdéhyde succinique déshydrogénase.

L'oxybate de sodium est contre-indiqué chez les patients traités par des opiacés ou des barbituriques.

## Mises en garde /précautions d'emploi

Xyrem peut provoquer une dépression respiratoire.

### *Risque d'abus et dépendance*

Le principe actif de Xyrem est l'oxybate de sodium qui est le sel de sodium du gamma hydroxybutyrate (GHB), un dépresseur du système nerveux central (SNC) présentant un risque d'abus bien connu. Les médecins devront rechercher chez les patients un antécédent d'abus médicamenteux et les suivre avec attention.

Il y a eu des cas rapportés de dépendance après utilisation illicite de GHB à doses répétées et fréquentes (18 à 250 g /jour) supérieures aux doses thérapeutiques. La survenue d'une dépendance chez les patients traités par l'oxybate de sodium aux doses thérapeutiques n'a pas été clairement démontrée ; néanmoins, cette possibilité ne peut être exclue.

### *Dépression du SNC*

L'usage concomitant de l'alcool ou de tout produit dépresseur du SNC et l'oxybate de sodium peut conduire à une potentialisation des effets dépresseurs centraux de l'oxybate de sodium. Par conséquent, les patients devront être avertis sur les risques de la prise d'alcool avec l'oxybate de sodium.

### *Patients atteints de porphyrie*

L'oxybate de sodium est porphyrogénique chez l'animal ainsi que dans des modèles in-vitro ; par conséquent, son utilisation est risquée chez les patients porteurs d'une porphyrie.

### *Dépression respiratoire*

L'oxybate de sodium peut provoquer une dépression respiratoire. Un épisode apnéique ainsi qu'une dépression respiratoire ont été observées 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 et de l'appareil respiratoire. Une attention particulière devra être portée aux patients ayant une atteinte respiratoire sous-jacente. Au cours des essais cliniques, environ 80% des patients traités par l'oxybate de sodium recevaient un stimulant du SNC. Les effets sur la respiration pendant la nuit ne sont pas connus. Avant d'augmenter la posologie de l'oxybate de sodium (voir « Posologie et mode d'administration »), les prescripteurs devront 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.

### *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 que psychose, paranoïa, hallucinations et agitation peuvent survenir. La survenue de troubles de la pensée 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 avec un antécédent 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.

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 du vrai somnambulisme (parasomnie survenant pendant le sommeil non paradoxal) ou à un autre trouble médical spécifique. Un patient somnambule risque de se blesser ; par conséquent, les épisodes de somnambulisme doivent être minutieusement évalués et faire l'objet d'une surveillance appropriée.

### *Apport de sodium*

Les patients sous oxybate de sodium auront un apport sodé supplémentaire journalier compris entre 0,75 g (pour une dose de 4,5 g/jour (9 ml) de Xyrem) à 1,5 g (pour une dose de 9g/jour (18 ml) de Xyrem). Des recommandations diététiques en vue de réduire l'apport sodé doivent être données aux patients présentant une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle ou une altération de la fonction rénale (voir « Posologie et mode d'administration »).

### *Insuffisants hépatiques*

Les patients insuffisants hépatiques ont une augmentation de la demi-vie d'élimination et de l'exposition systémique à l'oxybate de sodium (voir « Propriétés pharmacocinétiques »). La posologie initiale devra être réduite de moitié chez ces patients et la réponse aux augmentations de posologie devra être étroitement surveillée (voir « Posologie et mode d'administration »).

### *Sujets âgés*

Les données cliniques chez le sujet âgé sont très limitées. Par conséquent, les sujets âgés doivent être suivis avec attention en cas de déficience motrice et/ou des fonctions cognitives lors d'un traitement par l'oxybate de sodium.

### *Enfants et adolescents*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'oxybate de sodium n'ont pas été établies chez l'enfant et chez l'adolescent ; par conséquent, l'utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

### *Patients épileptiques*

Des crises convulsives ont été observées chez des patients traités par l'oxybate de sodium. Chez les patients épileptiques, la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'oxybate de sodium n'ayant 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 d'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. L'utilisation au cours des essais cliniques de l'oxybate de sodium à doses thérapeutiques chez les patients atteints de narcolepsie/cataplexie n'a pas mis clairement en évidence de syndrome de sevrage ; cependant dans de rares cas, des événements tels que insomnie, maux de tête, anxiété, vertiges, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations et troubles psychotiques ont été observés à l'arrêt du GHB.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

L'association de l'alcool et de l'oxybate de sodium peut provoquer une potentialisation des effets déresseurs 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 devra pas être utilisé en association avec des hypnotiques sédatifs ou avec d'autres déresseurs du SNC.

Les études d'interactions médicamenteuses chez les adultes volontaires sains n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques entre l'oxybate de sodium et le chlorhydrate de protriptyline (antidépresseur), le tartrate de zolpidem (hypnotique) et le modafinil (stimulant). Cependant, les interactions pharmacodynamiques avec ces médicaments n'ont pas été évaluées.

La co-administration de l'oméprazole (médicament modifiant le pH gastrique) 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.

Des études in vitro réalisées sur microsomes hépatiques humains poolés montrent que l'oxybate de sodium n'inhibe pas significativement les activités des iso-enzymes humaines (voir « Propriétés pharmacocinétiques »).

L'oxybate de sodium étant métabolisé par la gamma hydroxybutyrate déshydrogénase, il y a donc un risque potentiel d'interaction avec les médicaments stimulants ou inhibiteurs de cette enzyme (par exemple valproate, phénytoïne ou éthosuximide). Aucune étude d'interaction n'a été menée chez l'homme.

L'oxybate de sodium a été administré avec des médicaments stimulants du SNC chez environ 80% des patients au cours des essais cliniques. Par conséquent, il n'est pas possible de savoir si la respiration a été modifiée pendant la nuit.

Les antidépresseurs ont été utilisés dans le traitement de la cataplexie. Un possible effet additif de l'oxybate de sodium et des antidépresseurs ne peut être exclu. La fréquence des effets indésirables a été augmentée lorsque l'oxybate de sodium a été co-administré avec des antidépresseurs tricycliques.

### **Grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Les données animales 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 « Données de sécurité précliniques »).

Il n'y a pas de donnée suffisante sur l'utilisation de l'oxybate de sodium au cours du premier trimestre de la grossesse. 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 au cours de la grossesse.

#### **Utilisation pendant l'allaitement**

L'excrétion dans le lait de l'oxybate de sodium n'est pas connue. L'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement par Xyrem.

#### **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 une durée minimale de 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 toujours 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.

### Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les troubles du sommeil, les vertiges, les nausées et les céphalées, survenant chez 10 à 25 % des patients.

Estimation de la fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ )

#### Troubles du système immunitaire :

Fréquent : hypersensibilité

#### Métabolisme et nutrition

Fréquent : anorexie

#### Troubles psychiatriques

Très fréquent : troubles du sommeil

Fréquent : rêves anormaux, pensées anormales, confusion, désorientation, cauchemars, somnambulisme, dépression, hallucination, agitation.

Peu fréquent : psychose, paranoïa

#### Troubles du Système Nerveux

Très fréquents : étourdissements, maux de tête

Fréquents : paralysie du sommeil, somnolence, tremblements, amnésie.

Peu fréquents : myoclonies, convulsions

#### Troubles oculaires :

Fréquent : vision trouble

#### Troubles respiratoires

Rare : dépression respiratoire

#### Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents : nausées (la fréquence des nausées est plus importante chez la femme que chez l'homme).

Fréquent : vomissement, douleur abdominale supérieure, diarrhée

Peu fréquent : incontinence fécale

#### Peau et troubles du tissu sous-cutané

Fréquent : sueurs, rash

Peu fréquent : urticaire

#### Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent : crampes musculaires

#### Troubles rénaux et urinaires

Fréquent : énurésie

#### Troubles généraux

Fréquent : asthénie, fatigue, sensation d'ébriété

#### Investigations :

Fréquent : augmentation de la pression artérielle

Chez certains patients, les accès de cataplexie peuvent réapparaître à une fréquence plus élevée à l'arrêt du

traitement par l'oxybate de sodium, mais il est possible que cela soit dû à la variabilité normale de la maladie. L'utilisation clinique de l'oxybate de sodium aux doses thérapeutiques chez les patients narcoleptiques/cataplexiques ne met pas clairement en évidence de syndrome de sevrage ; cependant, dans de rares cas, les effets indésirables telles que insomnie, maux de tête, anxiété, étourdissements, troubles du sommeil, somnolence, hallucinations, et troubles psychotiques ont été observés à l'arrêt du traitement par le GHB.

### 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'usage illicite du GHB (Gammahydroxybutyrate). 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.

Les patients ont présenté des degrés divers de dépression de la conscience pouvant aller rapidement d'un état confusionnel agité, agressif avec ataxie au coma. Des vomissements (même avec une conscience altérée), une transpiration profuse, des maux de tête, et des aptitudes psychomotrices déficientes peuvent être observés. Une vision trouble a été rapportée. Un coma profond a été observé aux fortes doses. Des myoclonies et des crises tonico-cloniques ont été rapportées. Il y a eu des cas rapportés d'altérations du rythme et de l'amplitude de la respiration et des cas de dépression respiratoire mettant en jeu le pronostic vital nécessitant intubation et ventilation.

Une respiration de Cheyne-Stokes et une apnée ont été observées. Une bradycardie et une hypothermie peuvent accompagner la perte de conscience et l'hypotonie musculaire mais les réflexes tendineux restent intacts. La bradycardie a bien réagi à une administration intraveineuse d'atropine.

Un lavage gastrique peut être envisagé lorsque des produits co-ingérés sont suspectés. Il peut y avoir des vomissements avec une perte de conscience, par conséquent une position appropriée (en décubitus latéral gauche) et une protection des voies aériennes par intubation peuvent être appropriés. Malgré l'absence de réflexe pharyngé chez les patients en coma profond, les patients inconscients peuvent être agressifs au moment de l'intubation, une séquence d'induction rapide (sans l'usage de sédatifs) doit être envisagée.

Aucune disparition des effets dépressifs centraux de l'oxybate de sodium n'est 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. Une hémodialyse ainsi que les autres formes d'épuration extracorporelle n'ont pas été étudiées 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.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits du système nerveux, code ATC : N07XX04 acide hydroxybutyrique

L'oxybate de sodium est un dépresseur du système nerveux central ayant une activité anti-cataplexique chez les patients présentant une narcolepsie. Le mécanisme d'action précis de l'oxybate de sodium dans la cataplexie 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 de stades 3 et 4 ainsi que la latence du sommeil tandis qu'il réduit les endormissements 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 prenaient un stimulant en association.

L'efficacité anti-cataplexique de l'oxybate de sodium a été établie dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo (études 1 et 2) chez des patients narcoleptiques, dont, respectivement, 85% et 80%, étaient traités par des stimulants du SNC. Le taux élevé de patients traités par un stimulant en association ne permet pas d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'oxybate de sodium utilisé seul. Dans les deux études, la durée du traitement a été de 4 semaines et les doses journalières ont été de 3 à 9 g, réparties en deux prises identiques. Chaque soir, la première dose a été absorbée au coucher et la deuxième, 2,5 à 4 heures plus tard. Il n'y avait pas de consignes à respecter sur le délai entre le repas et la prise du médicament.

L'étude 1 est une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles ayant inclus 136 patients présentant une narcolepsie avec une cataplexie modérée à sévère (médiane : 21 crises par semaine) pendant la période de référence. Avant la randomisation, les traitements anticataplexiques ont été interrompus mais les stimulants ont été poursuivis à posologie constante.

Les patients ont été randomisés et ont reçu soit du placebo, soit de l'oxybate de sodium, aux doses de 3 g/jour, 6 g/jour ou 9 g/jour réparties en deux prises nocturnes.

L'étude 2 est une étude multi-centrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de deux semaines chez 55 patients narcoleptiques ayant été traités en ouvert par de l'oxybate de sodium pendant 7 à 44 mois. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter au moins 5 crises de cataplexie par semaine avant tout traitement de la cataplexie. Les patients ont été randomisés pour continuer le traitement par oxybate de sodium à leur posologie stable ou recevoir

le placebo. Cette étude a été réalisée spécifiquement pour évaluer le maintien de l'efficacité de l'oxybate de sodium après un traitement de longue durée. Dans les deux études, le critère principal d'efficacité a été la fréquence des crises de cataplexie.

Tableau 1

Résumé des résultats des essais cliniques démontrant l'efficacité de l'oxybate de sodium

Posologie	Nombre de patients	Crises de cataplexie			
Etude 1		Période de référence	Différence de valeur de la médiane par rapport à la période de référence		
		Valeur médiane des crises par semaine			
		Placebo	33	20,5	- 4
		3,0 g/jour	33	20,0	- 7
		6,0 g/ jour	31	23,0	- 10
9,0 g/jour	33	23,5	- 16		
Etude 2		Valeur médiane des crises par semaine			
		Placebo	29	4,0	21,0
		Oxybate de sodium	26	1,9	0

Dans l'étude 1, aux doses de 6g/jour, et de 9 g/jour il y a eu une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises de cataplexie. A la dose de 3 g/jour il n'y a pas eu d'effet significatif. Dans l'étude 2, après la période de traitement à long terme en ouvert par l'oxybate de sodium, il y a eu chez les patients ayant reçu le placebo une augmentation significative de la fréquence des crises de cataplexie ( $p < 0,001$ ) mettant ainsi en évidence l'efficacité à long terme de l'oxybate de sodium.

Dans l'étude 2, les doses de 6 à 9 g/jour ont eu des effets similaires ; aucun effet n'a été observé chez les patients traités à des doses inférieures à 6 g/jour.

### Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption de l'oxybate de sodium est rapide mais incomplète 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* : après administration orale l'oxybate de sodium est absorbé rapidement, la biodisponibilité absolue est de 25 %. Les pics plasmatiques moyens (1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> pic) 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 (Tmax) 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 provoque une absorption retardée (augmentation du T max moyen de 0,75 h à 2,0 h) ainsi qu'une réduction du pic plasmatique (Cmax) 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.

*Métabolisme* : Les études chez l'animal montrent que le métabolisme est la principale voie d'élimination de l'oxybate de sodium ; il y a formation de gaz carbonique 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<sup>+</sup>, 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 gaz carbonique et en eau. Une seconde enzyme 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 – hydroxybutyrate 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 les activités des iso-enzymes humaines CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A jusqu'à une concentration de 3 mM(378 µg/ 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 gaz carbonique, éliminé ensuite par expiration. En moyenne,

moins de 5% est éliminé sous forme inchangée dans l'urine 6 à 8 heures après administration. L'excrétion fécale est négligeable.

#### Populations particulières

*Sujets âgés* : la pharmacocinétique de Xyrem chez les patients de plus de 65 ans n'a pas été étudiée.

*Enfants et adolescents* : la pharmacocinétique de Xyrem chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

*Insuffisant rénal* : 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.

*Atteinte 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 le 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 A et de classe C par comparaison aux sujets témoins (t<sub>1/2</sub> moyen de 59 et 32 versus 22 minutes). Chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, la dose initiale d'oxybate de sodium sera réduite de moitié par précaution (voir « Posologie et mode d'administration »).

#### *Ethnie* :

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

#### **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, une 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'est ni mutagène ni clastogène dans les études in vitro et in vivo.

La gamma butyrolactone, un des précurseurs du GHB a été testée, chez le rat, à des doses équivalentes aux doses attendues chez l'homme (1,21-1,64 fois) ; cette substance a été considérée (classification NTP) comme non-carcinogène chez le rat et est suspectée d'être carcinogène chez la souris,

en raison d'une faible augmentation du nombre des phéochromocytomes, difficilement interprétable en raison de la forte mortalité 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 1000 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 maternotoxicité n'a pas pu être établie. Chez le lapin, une légère foetotoxicité 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 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 ont été clairement établies chez les rongeurs.

#### **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

##### **Liste des excipients**

Eau purifiée

Acide malique pour l'ajustement du pH

Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH

##### **Incompatibilités**

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

##### **Durée de conservation**

5 ans ;

**Après la première ouverture :** 40 jours

Après dilution dans les godets doseurs (voir « Posologie et mode d'administration »), la préparation doit être utilisée dans les 24 heures.

##### **Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

##### **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon ovale ambré en PET avec une fermeture sécurité enfant en PEHD/polypropylène et avec un opercule en PEBD muni d'une capsule d'inviolabilité et d'un joint en PVC.

Chaque étui contient un flacon de 180 ml de Xyrem, un adaptateur se composant d'une gaine en PEBD, une valve sécurité en EPDM, une valve de retenue constituée d'un co-polymère d'acrylonitrile butadiène et styrène et

d'un tube en PEBD, d'un dispositif de mesure (seringue polypropylène) gradué de 10 ml en 10 ml (polypropylène), et 2 godets doseurs en polypropylène et de deux bouchons sécurité enfant en HDPE.

##### **Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

Pas d'exigence particulière.

##### **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

UCB Pharma Ltd

208 Bath Road

Slough

Berkshire

SL 1 3 WE

United Kingdom

##### **Représentant local**

UCB Pharma SA

21, rue de Neuilly

92003 Nanterre

##### **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

AMM 370 235-2 (2005).

##### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours.

Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Renouvellement non restreint.

Médicament inscrit sur la liste des produits pouvant être rétrocedés en date du 5 mai 2006.

##### **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

05/05/2006