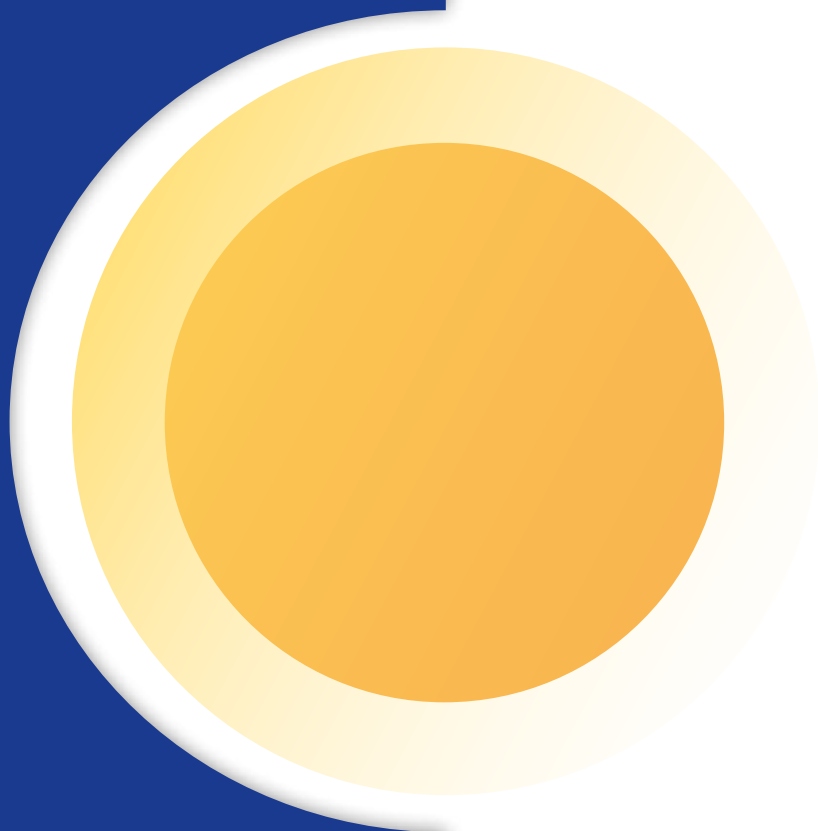


OXYBATE DE SODIUM



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

1.	INTRODUCTION	3
2.	OXYBATE DE SODIUM	4
	2.1. Principe actif	4
	2.2. Mécanisme d'action	4
	2.3. Profil de sécurité	4
	2.4. Modalités d'utilisation	6
	2.5. Risque de mésusage	8
3.	SÉCURISATION DE LA PRESCRIPTION/DISPENSATION	9
	3.1. Mesures mises en place	9
	3.2. Carnet de suivi patient	10
	3.3. Modalités d'approvisionnement en oxybate de sodium	11
4.	ANNEXES	12
	Liste des questions destinées à identifier un mésusage, une consommation excessive, un abus ou un usage détourné de l'oxybate de sodium	12

1. INTRODUCTION

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

L'oxybate de sodium est indiqué dans le traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie¹ et a une autorisation de mise sur le marché en Europe depuis le 13 octobre 2005². L'oxybate de sodium est disponible en France depuis octobre 2006.

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

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

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

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

2. OXYBATE DE SODIUM

2-1 – PRINCIPE ACTIF¹

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

2-2 – MÉCANISME D'ACTION¹

L'oxybate de sodium est un dépresseur du système nerveux central (SNC) qui réduit la somnolence diurne excessive 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 III et IV 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.

2-3 – PROFIL DE SÉCURITÉ¹

• Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les sensations vertigineuses, nausées et céphalées, survenant chez 10 à 20 % des patients.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

• Interactions médicamenteuses

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

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

• Contre-indications

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

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

• Mises en garde spéciales

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

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

2-4 – MODALITÉS D'UTILISATION¹

• Posologie

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

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

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

Vérifiez que la dose d'oxybate de sodium soit bien exprimée en grammes sur votre ordonnance.

Les seringues doseuses d'oxybate de sodium sont graduées en grammes, il ne faut pas interchanger cette seringue doseuse avec d'autres seringues d'autres médicaments.

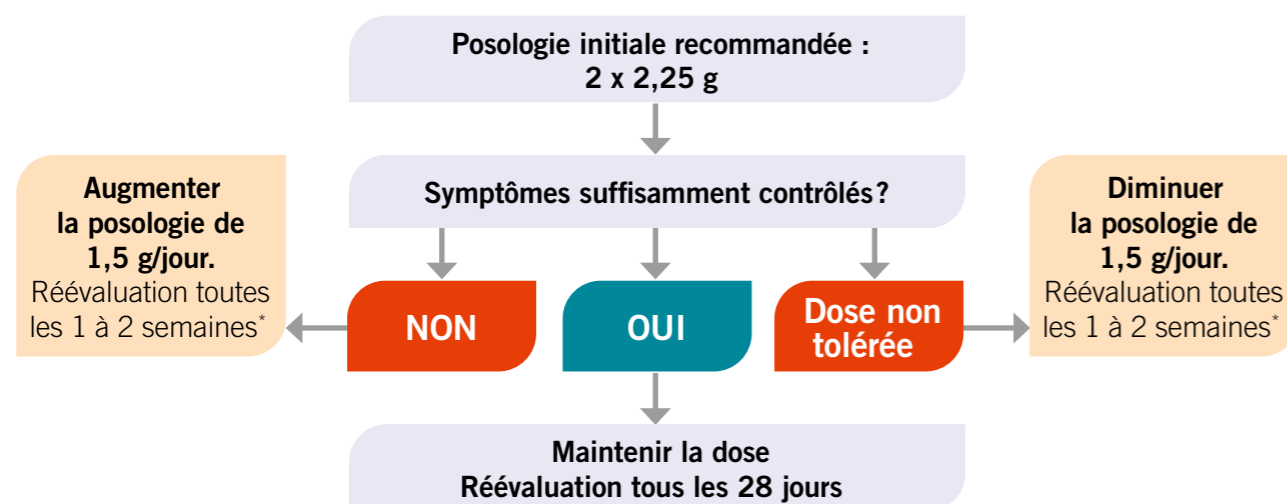
• Mode d'administration

Chaque dose d'oxybate de sodium doit être diluée dans 60 ml d'eau (équivalent à 4 cuillères à soupe). Les deux prises doivent être préparées au coucher dans les godets doseurs munis d'un bouchon sécurité enfant, fournis avec les flacons d'oxybate de sodium (voir rubrique instructions pour la préparation).

La première dose doit être prise immédiatement avant le coucher, il est recommandé que le patient soit assis sur le lit, pour qu'il puisse s'allonger tout de suite après la prise.

Le patient doit se réveiller 2h30 à 4 heures après la première dose pour prendre sa deuxième dose (il est recommandé de programmer son réveil pour être sûr de se réveiller pour la deuxième dose).

• Recommandations d'ajustement posologique



* Notez qu'une dose de 9 g/jour ne doit pas être dépassée.

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

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

Les instructions qui expliquent comment préparer l'oxybate de sodium sont spécifiques au médicament qui vous a été délivré par votre pharmacien.

Vous devez lire attentivement la notice contenue dans la boîte de votre médicament.

2-5 – RISQUE DE MÉSUSAGE

• Historique

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

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

• Effets du GHB

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

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

3. SÉCURISATION DE LA PRESCRIPTION/DISPENSATION

3-1 – MESURES MISES EN PLACE

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

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

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

SPÉCIFICITÉ DE LA PRESCRIPTION D'OXYBATE DE SODIUM :

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

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

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

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

3-2 – CARNET DE SUIVI PATIENT

LE CARNET INDIVIDUEL DE SUIVI DU PATIENT CONTIENT :

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

Vous trouverez également un document joint au carnet de suivi, intitulé « **OXYBATE DE SODIUM – formulaire d'initiation de traitement** », à compléter et à conserver par le médecin initiateur.

CE CARNET DOIT ÊTRE :

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

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

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

Toute suspicion d'effet(s) indésirable(s) ou de mésusage pourra également être notifiée au service de pharmacovigilance du laboratoire titulaire **par email**.

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

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

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

4. ANNEXES

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

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

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

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

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