

Mars 2008

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique XYREM® - UCB PHARMA Ltd

Dénomination

XYREM 500 mg/ml, solution buvable

Substance active

Oxybate de sodium

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Portugal/Danemark)

AMM : 13 octobre 2005

Date de Commercialisation en France : 12 octobre 2006

Indications, contre-indications, posologie

Xyrem® (oxybate de sodium) est un médicament orphelin indiqué dans le traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie. Xyrem® est contre-indiqué chez les patients présentant une déficience en semi-aldéhyde succinique déshydrogénase, chez les patients traités par des opiacés ou des barbituriques, ainsi qu'en cas d'hypersensibilité à l'oxybate de sodium ou à l'un des excipients. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans, chez les femmes enceintes ou allaitant, de même que chez les sujets épileptiques.

Xyrem® doit être administré par voie orale au moment du coucher, puis de nouveau 2h30 à 4h plus tard. La posologie initiale recommandée est de 4,5 g/jour d'oxybate de sodium à fractionner en deux prises égales. La posologie d'entretien doit être adaptée, en fonction de l'efficacité et de la tolérance, par paliers de 1,5 g/jour. Un minimum de une à deux semaines est recommandé entre chaque augmentation de posologie. La posologie maximale est de 9 g/jour en deux prises journalières. Xyrem® subissant un effet de premier passage hépatique, la posologie initiale sera réduite de moitié chez les patients insuffisants hépatiques. Les patients présentant une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle ou une altération de la fonction rénale devront suivre des recommandations diététiques en vue de réduire leurs apports en sodium.

Profil de sécurité d'emploi

Dans les conditions normales d'utilisation (AMM)

Au cours des études cliniques, le profil de sécurité d'emploi de Xyrem® a été évalué chez 421 patients ; la durée moyenne de traitement était de sept mois. Les effets indésirables les plus fréquents, survenus avec une incidence supérieure dans le groupe Xyrem® par rapport au groupe placebo, sont : vertiges, nausées et céphalées. Les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire et les troubles neuro-psychiatriques (en particulier troubles du comportement, dépression et idées suicidaires/tentatives de suicide) ; la survenue de ces derniers nécessite une évaluation minutieuse et immédiate du patient traité. Les patients ayant un antécédent dépressif ou suicidaire devront être particulièrement surveillés.

A l'arrêt du traitement, la cataplexie peut réapparaître à une fréquence plus élevée chez certains patients. De plus, le risque de syndrome de sevrage (avec notamment survenue d'anxiété, de vertiges, de troubles du sommeil, d'hallucinations et de troubles psychotiques), bien que n'ayant pas été clairement mis en évidence au cours des essais cliniques, ne peut être exclu.

La prise concomitante de Xyrem® et de dépresseurs du système nerveux central (notamment hypnotiques sédatifs), ou encore d'alcool, potentialise les effets dépresseurs centraux de l'oxybate de sodium. La prise simultanée de benzodiazépines expose ainsi le patient à un risque de dépression respiratoire majoré. De plus, un possible effet additif des antidépresseurs ne peut-être exclu, particulièrement lors de l'association de Xyrem® aux antidépresseurs tricycliques.

A ce jour, certains aspects du profil de sécurité d'emploi de Xyrem® doivent être complétés, tels que :

- la prise de Xyrem® chez certaines populations non étudiées dans les essais cliniques : enfants et adolescents (moins de 18 ans), sujets de plus de 65 ans, femmes enceintes ou allaitant, insuffisants rénaux et hépatiques.
- la survenue éventuelle de troubles endocriniens, tels qu'une augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance, de cortisol ou encore de prolactine.
- le risque éventuel d'hypercalcémie.
- la survenue d'effets à l'arrêt du traitement (survenue d'un syndrome de sevrage/effet rebond).

Hors du cadre de l'AMM, trois principaux risques ont été identifiés :

- un risque d'abus et d'usage détourné. Les prescripteurs devront notamment identifier les patients possédant des antécédents d'abus médicamenteux ou de dépendance et les suivre avec attention.
- un risque de mésusage accidentel.
- étant donné le faible index thérapeutique de Xyrem®, un risque de surdosage pouvant conduire à une dépression du système nerveux central, une levée de l'inhibition, une amnésie antérograde, des convulsions, voire un coma.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR)

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, intègre :

1/ la mise en place de deux études de sécurité d'emploi :

- une étude observationnelle multicentrique, qui prévoit d'inclure un millier de patients à travers l'Europe et de les suivre pendant une durée médiane de 12 mois, afin de :
 - préciser la sécurité d'emploi, notamment à long terme et dans certaines populations (- de 18 ans/+ de 65 ans).
 - d'améliorer les connaissances sur le potentiel de dépendance, l'abus, le syndrome de sevrage, l'effet rebond et le mésusage.
 - de recueillir des informations sur les pratiques de prescription et d'utilisation de Xyrem®.

- une étude clinique en ouvert, dans laquelle 25 patients âgés de 18 à 65 ans seront suivis pendant trois mois, afin de préciser les effets endocriniens de Xyrem®, notamment sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

2/ le renforcement des obligations de déclaration par le titulaire d'AMM de certains effets indésirables (respiratoires, neurologiques, psychiatriques, endocriniens), pendant la première année de commercialisation.

En complément du PGR européen, un plan de gestion des risques national a été déposé, il comprend :

1/ des conditions de prescription et de délivrance très encadrées. Xyrem® est soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil ; c'est un stupéfiant, il est donc délivré sur une ordonnance dite « sécurisée », pour une durée maximale de 28 jours. Xyrem® est inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

2/ un carnet de suivi destiné aux patients (contenant notamment une lettre d'information à signer par le patient, des fiches de suivi de traitement, un historique du traitement, des éléments d'information pour le patient, les prescripteurs et les pharmaciens, des fiches de déclaration d'effet indésirable/mésusage) et remis par le médecin instaurant le traitement.

3/ la mise en place d'un circuit de prescription, de délivrance et de suivi, géré par un centre coordinateur chargé :

- de coordonner toutes les étapes du circuit, de la consultation à la dispensation initiale et ses renouvellements.
- d'alimenter une base de données, à partir des informations recueillies quant au patient et son traitement, au moyen du carnet de suivi « patient ».

4/ une permanence téléphonique de l'information médicale.

5/ la réalisation d'une surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée, avec :

- l'incitation des médecins prescripteurs et des pharmaciens hospitaliers à notifier les effets indésirables, les cas d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné et de mésusages liés à l'utilisation de Xyrem®,
- un suivi national de pharmacovigilance et pharmacodépendance,
- la transmission mensuelle à l'Afssaps et au CRPV/CEIP de référence, par le laboratoire, des cas rapportés, quelle que soit leur gravité, et du bilan des consommations et des conditions d'utilisation du produit.

6/ la diffusion de documents d'information pour favoriser le bon usage de Xyrem® avec :

- la mise à disposition des prescripteurs, initiant ou renouvelant le traitement, et des pharmaciens hospitaliers dispensateurs de Xyrem®, de matériels d'éducation (brochures d'information sur la pathologie et le bon usage du traitement).
- la distribution au patient, par le prescripteur initial, du carnet de suivi patient, d'une brochure d'information sur la narcolepsie et d'un document « questions/réponses » sur Xyrem®, ainsi que d'une carte d'identification attestant de la nécessité pour le patient d'être traité par Xyrem®.

Toute suspicion d'effet indésirable, de cas d'abus, de détournement ou de pharmacodépendance devra être notifiée au Centre coordinateur, en utilisant un exemplaire des fiches de déclaration d'effet indésirable/mésusage insérées dans le carnet de suivi. La fiche devra être envoyée par fax (au n° indiqué sur la fiche) et/ou par courrier, en utilisant une des enveloppes T également présentes dans le carnet.

Lien avec le RCP :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xyrem/H-593-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xyrem/xyrem.htm>

Ont participé à la rédaction de la fiche :
F Cardona, M-A Courné, A Tricotel (Afssaps)