

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 janvier 2017

oxybate de sodium

XYREM 500 mg/ml, solution buvable

B/1, flacon (CIP : 34009 370 235 2 8)

Laboratoire UCB PHARMA

Code ATC	N07XX04 (autres médicaments du système nerveux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale : 13 octobre 2005 (procédure centralisée) Rectificatifs d'AMM depuis octobre 2007 (cf. tableau face/face en annexe) :</p> <ul style="list-style-type: none">- rubrique « 4.3. Contre-indications » : ajout de dépression majeure- rubrique « 4.4. Mises en garde spéciale et précautions d'emploi » : ajout de alcool et dépresseur du SNC, inhibiteurs de la gamma hydroxybutyrate (GHB) déshydrogénase et topiramate- rubrique « 4.5. Interactions » : ajout des hypnotiques sédatifs, tramadol, antidépresseurs, modafinil, ibuprofène, diclofénac, inhibiteurs de la GHB déshydrogénase et topiramate.- rubrique « 4.6. Effets indésirables » : ajout de plusieurs effets indésirables <p>L'AMM est associée à un PGR depuis le 12 octobre 2006.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Stupéfiant Prescription limitée à 4 semaines Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Renouvellement non restreint.</p> <p>Médicament désigné orphelin en février 2003 puis retiré du registre communautaire des médicaments orphelins en janvier 2010</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste Sécurité Sociale de la spécialité XYREM 500 mg/ml, solution buvable. XYREM est déjà inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités suite à l'avis favorable de la Commission en date du 10 mai 2006.

Le 24 octobre 2007, la Commission a par ailleurs pris en compte la modification du libellé d'indication de XYREM (nouveau libellé : « Traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie »).

Depuis la dernière soumission à la Commission en octobre 2007, des modifications de RCP ont été réalisées (cf tableau face/face en annexe). Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

Depuis sa commercialisation en France, XYREM est également disponible en ville grâce à la dispensation par rétrocession des pharmacies à usage intérieur.

Dans son compte-rendu de réunion du 30 juin 2016¹, la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM a rendu un avis favorable à l'élargissement de la dispensation de XYREM par les officines de ville, sous réserve que le suivi national d'addictovigilance soit maintenu.

¹ ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), Commission des stupéfiants et psychotropes, Compte-rendu de réunion du 30 juin 2016 . Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/offset/3>

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La mise à disposition en ville de XYREM n'est pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission en date du 10 mai 2006 et du 24 octobre 2007.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication concernée et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

05 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE XYREM SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>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 rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p> <p>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.</p> <p>[...]</p>	<p>4. INFORMATIONS CLINIQUES</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>[...]</p> <p>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 par nuit, 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).</p> <p>[...]</p>
<p>4.3 Contre-indications</p> <p>[...]</p>	<p>4.3 Contre-indications</p> <p>[...].</p> <p>Patients présentant une dépression majeure.</p> <p>[...]</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <p>Xyrem peut provoquer une dépression respiratoire.</p> </div> <p>[...]</p> <p><i>Dépression du SNC</i></p> <p>L'usage concomitant de l'alcool ou de tout produit déprimeur du SNC et l'oxybate de sodium peut conduire à une potentialisation des effets déprimeurs 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.</p> <p>[...]</p> <p><i>Dépression respiratoire</i></p> <p>[...]</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <p>Xyrem peut provoquer une dépression respiratoire.</p> </div> <p><u>Dépression respiratoire et du système nerveux central (SNC)</u></p> <p>[...]</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Alcool et déprimeur du SNC</i> L'utilisation concomitante d'alcool ou de tout médicament déprimeur du SNC et d'oxybate de sodium peut entraîner une potentialisation des effets déprimeurs 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. • <i>Inhibiteurs de la Gamma hydroxybutyrate (GHB) déshydrogénase</i> 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

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p><i>Effets neuropsychiatriques</i> 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.</p> <p>[...]</p> <p><i>Apport de sodium</i> 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 1,6 g (pour une dose de 9g/jour (18 ml) de Xyrem). [...]</p> <p><i>Insuffisants hépatiques</i> Les patients insuffisants hépatiques ont une augmentation de la demi-vie d'élimination et de l'exposition systémique à l'oxybate de sodium (voir rubrique 5.2). La posologie initiale devra être réduite de moitié chez ces patients et la réponse aux augmentations de posologie devra être étroitement surveillée (voir rubrique 4.2).</p> <p>[...]</p> <p><i>Enfants et adolescents</i> 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.</p> <p>[...]</p>	<p>et la tolérance devront être suivies avec attention et la posologie devra être adaptée en conséquence.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Topiramate</i> Coma et augmentation de la concentration plasmatique de GHB ont été observés après co-administration d'oxybate de sodium et de topiramate. Par conséquent, les patients doivent être mis en garde contre l'utilisation du topiramate avec l'oxybate de sodium (rubrique 4.5). <p>[...]</p> <p><u>Effets neuropsychiatriques</u> 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'qu'anxiété, psychose, paranoïa, hallucinations et agitation peuvent survenir.</p> <p>[...]</p> <p>L'utilisation de Xyrem est contre-indiquée en cas de dépression majeure (voir rubrique 4.3).</p> <p>[...]</p> <p><u>Apport en sodium</u> Les patients prenant de l'oxybate de sodium recevront un apport journalier supplémentaire en sodium compris entre 0,82 g (pour une dose de 4,5 g/jour de Xyrem) et 1,6 g (pour une dose de 9 g/jour de Xyrem).</p> <p>[...]</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</p> <p>[...]</p> <p>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</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>[...]</p> <p><i>Hypnotiques sédatifs</i> 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</p>

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p>pharmacodynamiques avec ces médicaments n'ont pas été évaluées.</p>	<p>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).</p> <p><i>Tramadol</i></p> <p>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).</p> <p><i>Antidépresseurs</i></p> <p>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.</p> <p><i>Modafinil</i></p> <p>Une étude d'interaction médicamenteuse chez des adultes volontaires sains traités par oxybate de sodium (dose unique de 2,25 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.</p> <p>[...]</p> <p><i>Ibuprofène</i></p> <p>Des études d'interaction chez le volontaire sain ont démontré l'absence d'interaction pharmacocinétique entre l'oxybate de sodium et l'ibuprofène.</p> <p><i>Diclofénac</i></p>

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>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 Xyrem seul, selon les résultats des tests psychométriques.</p> <p>Inhibiteurs de la GHB déshydrogénase</p> <p>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)</p> <p>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).</p> <p>Topiramate</p> <p>De possibles interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ne peuvent être exclues lors de l'utilisation concomitante d'oxybate de sodium et de topiramate, car un coma et une augmentation de la concentration plasmatique de GHB ont été signalés chez des patients utilisant de l'oxybate de sodium et du topiramate de façon concomitante (rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>[...]</p> <p>Il n'y a pas de donnée suffisante sur l'utilisation de l'oxybate de sodium au cours du premier trimestre de la grossesse. [...]</p> <p>[...]</p>	<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>[...]</p> <p>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. [...]</p> <p>[...]</p> <p>Fertilité</p> <p>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 1000 mg/kg/ jour, n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable sur la fertilité.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont, les vertiges, les nausées et les céphalées, survenant chez 10 à 20 % des patients.</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Résumé du profil de sécurité</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont sensations vertigineuses, nausées et céphalées, survenant chez 10 à 20 % des patients. Les</p>

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p>[...]</p> <p><u>Troubles du système immunitaire :</u> Non connu : hypersensibilité</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> Fréquent : anorexie</p> <p><u>Troubles psychiatriques</u> Fréquent : rêves anormaux, ,confusion, désorientation, cauchemars, somnambulisme, dépression, troubles du sommeil, cataplexie, anxiété, insomnie de milieu de nuit, nervosité. Peu fréquent : psychose, paranoïa, pensée anormale, hallucination, agitation</p> <p><u>Troubles du Système Nerveux</u></p>	<p>effets indésirables les plus graves sont tentative de suicide, psychose, dépression respiratoire et convulsion.</p> <p>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 <i>versus</i> 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 <i>versus</i> 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 <i>versus</i> placebo, randomisées, ont été réalisées chez des sujets sains et sont résumées dans la rubrique 4.5.</p> <p>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.</p> <p>Tableau des effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables sont listés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA.</p> <p>[...]</p> <p>Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p><u>Infections et infestations</u> <i>Fréquent</i> : rhinopharyngite, sinusite</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u> <i>Peu fréquent</i> : hypersensibilité</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> <i>Fréquent</i> : anorexie, diminution de l'appétit <i>Fréquence indéterminée</i> : déshydratation</p> <p><u>Affections psychiatriques</u> <i>Fréquent</i> : dépression, cataplexie, anxiété, rêves anormaux, état confusionnel, désorientation, cauchemars, somnambulisme, troubles du sommeil, insomnie, insomnie de milieu de nuit, nervosité <i>Peu fréquent</i> : tentative de suicide, psychose, paranoïa, hallucinations, troubles de la pensée, agitation, insomnie d'endormissement <i>Fréquence indéterminée</i> : idées suicidaires, humeur euphorique, troubles des conduites alimentaires liés au sommeil, attaque de panique, manie/trouble bipolaire, idée délirante, bruxisme</p> <p><u>Affections du système nerveux</u></p>

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p>Très fréquents : étourdissements, maux de tête Fréquents : paralysie du sommeil, somnolence, tremblements, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, hypoesthésie, paresthésie, sédation. Peu fréquents : myoclonies, amnésie Non connu : convulsions <u>Troubles oculaires :</u> Fréquent : vision trouble</p> <p>Troubles vasculaires Fréquent : hypertension <u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u> Fréquent : dyspnée, ronflement Non connu : dépression respiratoire <u>Troubles gastro-intestinaux</u> Très fréquents : nausées (la fréquence des nausées est plus importante chez la femme que chez l'homme). Fréquent : vomissement, douleur abdominale haute, diarrhée Peu fréquent : incontinence fécale <u>Peau et troubles du tissu sous-cutané</u> Fréquent : sueurs Peu fréquent : rash Non connu : urticaire <u>Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et de l'os</u> Fréquent : crampes musculaires, arthralgies <u>Troubles rénaux et urinaires</u> Fréquent : énurésie nocturne, incontinence urinaire <u>Troubles généraux et conditions au site d'administration</u> Fréquent : asthénie, fatigue, sensation d'ébriété, œdème périphérique <u>Investigations :</u> Peu fréquent : augmentation de la pression artérielle <u>Lésions, intoxication et complications liées aux procédures</u> Fréquent : chute [...]</p>	<p><i>Très fréquent</i> : sensations vertigineuses, céphalées <i>Fréquent</i> : paralysie du sommeil, somnolence, tremblements, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, hypoesthésie, paresthésie, sédation, dysgueusie <i>Peu fréquent</i> : myoclonies, amnésie, syndrome des jambes sans repos <i>Fréquence indéterminée</i>: convulsions, perte de connaissance <u>Affections oculaires</u> <i>Fréquent</i> : vision trouble Affections de l'oreille et du labyrinthe <i>Fréquent</i> : vertige <i>Fréquence indéterminée</i> : acouphènes <u>Affections cardiaques</u> <i>Fréquent</i> : palpitations <u>Affections vasculaires</u> <i>Fréquent</i> : hypertension <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> <i>Fréquent</i> : dyspnée, ronflement, congestion nasale <i>Fréquence indéterminée</i> : dépression respiratoire, apnée du sommeil <u>Affections gastro-intestinales</u> <i>Très fréquent</i> : nausées (la fréquence des nausées est plus importante chez la femme que chez l'homme) <i>Fréquent</i> : vomissements, diarrhée, douleur abdominale haute <i>Peu fréquent</i> : incontinence fécale Fréquence indéterminée : sécheresse de la bouche <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Peu fréquent : hyperhidrose, rash <i>Fréquence indéterminée</i> : urticaire, angioœdème <u>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</u> <i>Fréquent</i> : arthralgies, spasmes musculaires, douleur dorsale <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> <i>Fréquent</i> : énurésie nocturne, incontinence urinaire Fréquence indéterminée : pollakiurie/impériosité mictionnelle <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> <i>Fréquent</i> : asthénie, fatigue, sensation d'ébriété, œdème périphérique <u>Investigations</u> <i>Fréquent</i> : augmentation de la pression artérielle, perte de poids <u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u> <i>Fréquent</i> : chute [...]</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...]</p>	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...]</p>

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p><i>Absorption</i> : après administration orale l'oxybate de sodium est absorbé rapidement , la biodisponibilité absolue est de 25 %. [...]</p> <p><u>Populations particulières</u> <i>Sujets âgés</i> : la pharmacocinétique de Xyrem chez les patients de plus de 65 ans n'a pas été étudiée. [...]</p> <p><i>Atteinte hépatique</i> : [...] Chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, la dose initiale d'oxybate de sodium sera réduite de moitié par précaution (voir rubrique 4.2). [...]</p>	<p><u>Absorption</u> L'oxybate de sodium est absorbé rapidement après administration orale avec une biodisponibilité absolue d'environ 88 %. [...]</p> <p><u>Patients âgés</u> 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. [...]</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u> [...]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). [...]</p>
<p>5.3 Données de sécurité précliniques [...] 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.</p>	<p>5.3 Données de sécurité précliniques [...] 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.</p>