MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[C] XYREM®

oxybate de sodium

solution orale, 500 mg/mL

Dépresseur du système nerveux central

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
5e étage- Waterloo Exchange
Waterloo Road
Irlande - Dublin 4

Date d'autorisation initiale :
Le 3 août 2007

Date de révision :
Le 29 septembre 2022

Importé et distribué par : Innomar Strategies
3470 Superior Court, Oakville, Ontario L6L 0C4
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 263466

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique 6

4.3 Reconstitution 7

4.4 Administration 8

4.5 Dose omise 8

5 SURDOSAGE 8

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 15

7.1.1 Femmes enceintes 15

7.1.2 Allaitement 16

7.1.3 Enfants 16

7.1.4 Personnes âgées 16

8 EFFETS INDÉSIRABLES 16

8.1 Aperçu des effets indésirables 16

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques 17

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 19

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 20
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 20
9.1 Interactions médicamenteuses graves 20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 20
9.3 Interactions médicament-comportement 21
9.4 Interactions médicament-médicaments 21
9.5 Interactions médicament-aliments 22
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales 22
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 23
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 23
10.1 Mode d'action 23
10.2 Pharmacodynamie 23
10.3 Pharmacocinétique 23
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 25
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 26
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 26
14 ESSAIS CLINIQUES 26
14.1 Essais cliniques selon l'indication 26
15 MICROBIOLOGIE 28
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 28
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La solution orale XYREM® (oxybate de sodium) est une substance contrôlée de l'annexe I indiquée pour le traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie.

L'emploi de XYREM n'est pas recommandé pour d'autres indications, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies en dehors du traitement des cataplexies.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : En l'absence de données disponibles, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication en pédiatrie (voir 7.1.3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : L'expérience clinique avec l'oxybate de sodium en gériatrie est très limitée (voir 4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique et 7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

XYREM est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris à tout ingrédient non médicinal ou à un composant du contenant. Pour la liste complète, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- en association avec des sédatifs-hypnotiques ou de l'alcool (voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicaments).
- chez les patients qui ont un déficit en semialdéhyde succinique-déshydrogénase (voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Cette affection rare découle d'une erreur innée du métabolisme et est caractérisée de façon variable par une déficience mentale, l'hypotonie et l'ataxie.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- **MISE EN GARDE : XYREM est un dépresseur du système nerveux central (SNC) présentant des risques d'abus. Ne pas utiliser avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC.**

- L'oxybate de sodium, aussi connu sous le nom de gamma-hydroxybutyrate (GHB), est une substance dont l'abus a été associé à des effets indésirables graves sur le SNC pouvant aller jusqu'au décès. Son usage, même aux doses recommandées, peut entraîner un état de confusion, une dépression et d'autres effets neuropsychiatriques. Une dépression respiratoire a été signalée lors d'essais cliniques. La plupart des patients auxquels de l'oxybate de sodium a été administré au cours des essais cliniques continuaient de faire un usage concomitant de

stimulants (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques).

- Parmi les effets indésirables graves sur le SNC associés à l'abus de GHB figurent des crises convulsives, une dépression respiratoire et une baisse marquée du niveau de conscience pouvant entraîner un état comateux et la mort. Dans le cas d'incidents survenus hors des essais cliniques chez des personnes prenant du GHB à des fins non médicales, les circonstances entourant l'événement n'étaient généralement pas claires (dose de GHB, nature et quantité d'alcool ou de toute autre substance prise en association, etc.) (voir 5 SURDOSAGE et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- En raison des risques de dépression du SNC, d'abus et de mésusage, XYREM est offert uniquement par l'intermédiaire d'un programme visant à assurer la sécurité des patients (voir 4.1 Considérations posologiques et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- L'emploi de XYREM est approuvé uniquement pour le traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour prescrire XYREM, les professionnels de la santé doivent satisfaire aux exigences suivantes : i) avoir de l'expérience dans le traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie; ii) avoir suivi le Programme à succès XYREM destiné aux médecins (*XYREM Physician Success Program*).

- Le Programme à succès XYREM (*XYREM Success Program*) est un programme de gestion des risques mis en place pour favoriser l'utilisation efficace et sécuritaire du médicament et pour limiter les risques d'abus du médicament ou d'usage à d'autres fins. Le programme repose sur les éléments suivants :
    - Mise en œuvre d'un programme visant à renseigner les professionnels de la santé, les pharmaciens et les patients sur les risques et avantages de XYREM, en leur fournissant notamment l'information essentielle pour utiliser, entreposer et manipuler ce médicament en toute sécurité.
    - Le Programme à succès XYREM comprend des recommandations destinées à éclairer les patients ainsi que des renseignements visant à réduire les risques d'usage accidentel par d'autres personnes. Ces recommandations encouragent les professionnels de la santé à voir les patients tous les 3 mois pendant le traitement et à signaler tout effet indésirable grave au fabricant.
    - Création d'un programme de distribution restreinte de XYREM par l'entremise d'un grossiste unique qui expédiera le médicament directement aux pharmacies auxquelles les patients auront présenté une ordonnance initiale légitime.
    - Exécution de l'ordonnance initiale, uniquement après que le prescripteur, le pharmacien et le patient auront reçu et lu la documentation concernant le produit.
    - Tenue d'un registre des professionnels de la santé, des pharmaciens et des patients ayant reçu une formation dans le cadre du Programme à succès XYREM.

- Les professionnels de la santé peuvent obtenir de plus amples renseignements sur le Programme à succès XYREM en composant le numéro sans frais 1 866 5XYREM5 (1 866 599-7365).

- Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin. Le principe actif de XYREM est l'oxybate, également appelé gamma-hydroxybutyrate (GHB). Étant donné le risque d'abus et de mésusage du GHB illicite, les médecins doivent vérifier si les patients ont des antécédents d'abus de substances (voir 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Il faut conseiller aux patients d'éviter de consommer de l'alcool en association avec XYREM (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 9.3 Interactions médicament-comportement).
- La posologie de XYREM doit être ajustée pour obtenir l'effet optimal (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).
- Le traitement par XYREM comprend deux prises nocturnes : la première au coucher, la deuxième 2,5 à 4 heures plus tard (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).
- XYREM étant rapidement absorbé, il ne faut prendre le médicament qu'au moment du coucher et éviter de se lever après l'ingestion de la dose.
- La nourriture réduit fortement la biodisponibilité de l'oxybate de sodium. L'efficacité et l'innocuité de XYREM chez un patient donné peuvent varier si le produit est pris à jeun ou après avoir mangé. Les patients doivent en être avisés et prendre la première dose au moins deux heures après leur dernier repas de la journée (voir 4.4 Administration; 9.5 Interactions médicament-aliments).
- La dose initiale chez les patients ayant une insuffisance hépatique est la moitié (½) de la dose quotidienne habituelle, fractionnée en deux prises (voir 10.3 Pharmacocinétique).
- Comme la prise concomitante de XYREM et de divalproex sodique risque d'augmenter l'exposition à l'oxybate de sodium, une réduction d'au moins 20 % de la dose initiale de XYREM est recommandée si le divalproex sodique est prescrit à un patient prenant déjà XYREM (voir 9.4 Interactions médicament-médicaments).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Adultes (≥ 18 ans) :**

  La posologie de XYREM doit être ajustée pour obtenir l'effet optimal. La dose initiale recommandée est de 4,5 g/nuit, fractionnée en deux prises identiques de 2,25 g, soit la première au coucher, la seconde 2,5 à 4 heures plus tard. La posologie initiale peut être augmentée ou diminuée par paliers de 1,5 g/nuit (0,75 g/dose) jusqu'à un maximum de 9 g/nuit, tout en surveillant la réponse clinique et les effets indésirables. Un minimum de deux semaines est recommandé entre chaque modification posologique.

  XYREM est efficace à des doses de 6 à 9 g/nuit. Son efficacité et son innocuité n'ayant pas été étudiées à des doses supérieures à 9 g/nuit, il n'est pas recommandé de dépasser ce seuil.

  Huit à dix semaines de traitement peuvent être nécessaires pour obtenir l'effet anticataplectique maximal (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

- **Enfants (< 18 ans) :** En l'absence de données disponibles, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication en pédiatrie. L'emploi de XYREM n'est pas recommandé chez les enfants ayant

moins de 18 ans à moins que ce soit clairement nécessaire.

- **Personnes âgées :** Il existe peu de cas d'administration d'oxybate de sodium à des patients de 65 ans ou plus. L'emploi de XYREM chez les patients âgés commande la prudence. Généralement, la dose initiale sélectionnée pour les patients âgés se situera au bas de la plage thérapeutique pour tenir compte de la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d'autres maladies ou de la polypharmacie qui sont plus fréquentes dans cette population. Il faut donc surveiller de près chez les sujets âgés l'apparition d'une altération dans les fonctions motrices ou cognitives pendant leur utilisation de XYREM.

- Insuffisance hépatique : Chez les sujets dont la fonction hépatique est déficiente, la demi-vie d'élimination est plus longue, l'exposition systémique est accrue et la clairance est réduite (voir 10.3 Pharmacocinétique et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique). La dose initiale doit être réduite de moitié et toute augmentation posologique doit être ajustée pour obtenir l'effet optimal tout en surveillant de près l'apparition d'effets indésirables.

- **Insuffisance rénale :** Moins de 5 % de l'oxybate de sodium étant excrété par les reins, il ne devrait pas être nécessaire d'ajuster la posologie en présence d'une atteinte rénale. Aucune étude n'a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance rénale.

4.3 Reconstitution

XYREM est une solution orale d'oxybate de sodium dont la concentration est de 500 mg/mL. Chaque flacon de XYREM est doté d'un couvercle à l'épreuve des enfants. Le patient reçoit aussi avec le médicament une seringue graduée pour usage oral et deux contenants de pharmacie, chacun étant doté d'un couvercle à l'épreuve des enfants. Une description plus complète se trouve dans la section RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.

Avant l'ingestion, chaque dose doit être diluée dans environ 60 mL (2 oz) d'eau, ou dans une quantité suffisante pour remplir aux trois quarts (¾) les contenants fournis par la pharmacie, ces derniers devant être bien refermés avec leur couvercle à l'épreuve des enfants.

Pour mesurer les doses de XYREM, les patients doivent strictement utiliser la seringue graduée (en grammes) fournie. Toutefois, le tableau 1 présente une échelle de conversion des grammes en mL pour les doses nocturnes totales de XYREM, au cas où le patient en aurait besoin.

Tableau 1 – Dose nocturne totale : Échelle de conversion

Dose nocturne totale (g)	Dose nocturne totale (mL)	Dose unique (deux par nuit) (g)	Dose unique (deux par nuit) (mL)
3 g	6 mL	1,5 g	3 mL
4,5 g	9 mL	2,25 g	4,5 mL
6 g	12 mL	3 g	6 mL
7,5 g	15 mL	3,75 g	7,5 mL
9 g	18 mL	4,5 g	9 mL

4.4 Administration

La nourriture réduit fortement la biodisponibilité de l'oxybate de sodium (voir 9.5 Interactions médicament-aliments et 10.3 Pharmacocinétique). Le patient devrait cesser de manger au moins deux heures avant la première prise de XYREM, au coucher. Il est conseillé d'établir une routine en ce qui concerne la teneur et l'heure du repas du soir afin que l'efficacité et l'innocuité du traitement demeurent uniformes.

Il convient de préparer les deux doses de XYREM avant le coucher (voir 4.3 Reconstitution). La première dose est prise au coucher, la seconde 2,5 à 4 heures plus tard, assis dans le lit. Il peut être nécessaire de régler le réveil pour la deuxième dose, qui doit être préparée avant l'ingestion de la première dose et placée près du lit. Le patient doit s'allonger et rester couché après l'ingestion de chaque dose.

4.5 Dose omise

Advenant l'omission d'une dose, il faut sauter cette dose. Si le patient omet la première dose de XYREM, il devra sauter cette dose et prendre la seconde dose au moment prévu. Il ne faut jamais prendre une double dose de XYREM. Si le patient prend la première dose et omet la seconde dose, il devra sauter cette dose et ne pas reprendre XYREM avant le lendemain soir.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les données concernant l'ingestion excessive d'oxybate de sodium sont extrapolées d'articles sur la toxicité du GHB pris de manière illicite. L'ingestion concomitante d'autres médicaments et d'alcool est courante et peut influer sur la forme et la gravité des manifestations cliniques du surdosage. Par conséquent, les articles sur le surdosage de GHB doivent être interprétés avec précaution car il peut être impossible d'établir une distinction entre une surdose de GHB et une surdose d'autres substances ou certains états pathologiques.

L'état du patient suite à un surdosage est fonction de la dose, du temps écoulé depuis l'ingestion, de l'usage concomitant d'autres médicaments ou d'alcool et du moment du dernier repas. Les patients ont présenté divers degrés d'altération de la conscience, pouvant passer rapidement d'un état confusionnel, agité et agressif avec ataxie au coma. Des vomissements (même dans un état d'obnubilation), une diaphorèse, des céphalées et une déficience psychomotrice pourraient être observés. Aucun changement de l'état de la pupille n'a été décrit pour aider au diagnostic; le réflexe pupillaire demeure intact. Des cas de vision trouble ont été signalés. Aux fortes doses, un coma plus profond et une acidose ont été observés. Des myoclonies et des crises tonicocloniques ont été signalées. La respiration peut être normale ou altérée en rythme et en amplitude. Une respiration de Cheyne-Stokes et des apnées ont également été observées. Une bradycardie et une hypothermie peuvent accompagner la perte de conscience, de même qu'une hypotonie musculaire, mais les réflexes tendineux demeurent intacts.

Deux cas de surdosage ont été signalés lors des essais cliniques de XYREM. Dans le premier cas, une dose estimée à 150 g, soit plus de quinze fois la dose maximale recommandée, a plongé le patient dans un état d'inertie, avec de brèves périodes d'apnée, et a provoqué une incontinence urinaire et fécale. L'épisode n'a pas eu de séquelles. Dans le second cas, le patient est décédé à la suite d'une ingestion excessive de XYREM et de nombreuses autres substances.

Prise en charge

Un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en route sur-le-champ. Un lavage gastrique peut être envisagé si on soupçonne l'ingestion d'autres substances. Vu la possibilité de vomissements dans les cas d'obnubilation, la mise en position de décubitus latéral gauche ou l'intubation pour protéger les voies respiratoires peuvent être justifiées. Même si le réflexe pharyngé peut être absent en état de coma profond, il arrive parfois que les patients inconscients résistent à l'intubation, et une induction en séquence rapide (sans usage de sédatif) doit être envisagée. Il faut surveiller de près les signes vitaux et l'état de conscience. La bradycardie associée au surdosage de GHB a bien répondu à l'administration intraveineuse d'atropine. Il est improbable que l'administration de naloxone ou de flumazénil neutralise les effets dépressifs centraux de l'oxybate de sodium. Le recours à l'hémodialyse et à d'autres formes d'épuration extracorporelle n'a pas été étudié dans le contexte de surdose de GHB mais a été signalé dans des cas d'acidose provoquée par l'ingestion de 125 g ou plus de GHB; cependant, vu le métabolisme rapide de l'oxybate de sodium, ces mesures pourraient ne pas être justifiées.

Comme dans tous les cas de surdosage de médicaments, il faut envisager la possibilité que plusieurs substances aient été ingérées. On encourage le médecin à faire des prélèvements d'urine et de sang afin de procéder à un dépistage toxicologique de routine et à consulter un centre antipoison pour obtenir des recommandations de traitement.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	solution 500 mg/mL	acide malique eau purifiée USP

XYREM est une solution orale transparente à légèrement opalescente. Le médicament se présente dans un emballage en carton inviolable qui renferme un flacon de XYREM, un adaptateur à pression, un distributeur gradué de 10 mL (seringue en plastique) et un feuillet de renseignements sur le médicament. Chaque flacon ovale ambré en polyéthylène contient 180 mL de solution orale XYREM à une concentration de 500 mg/mL, et est doté d'un couvercle à l'épreuve des enfants. C'est le pharmacien qui fixe l'adaptateur au flacon avant de le remettre au patient accompagné de deux contenants de pharmacie munis d'un couvercle à l'épreuve des enfants.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

XYREM (oxybate de sodium ou gamma-hydroxybutyrate (GHB)) figure parmi les substances contrôlées de l'annexe I.

Abus et mésusage

Bien que le risque d'abus d'oxybate de sodium n'ait pas été étudié de manière systématique lors d'essais cliniques, des cas d'utilisation illicite et d'abus de GHB ont été signalés. L'oxybate de sodium est une substance psychoactive qui produit une grande variété d'effets pharmacologiques. Il s'agit d'un sédatif-hypnotique qui, chez l'humain, affecte le SNC en fonction de la dose et de la concentration. L'effet est rapide, ce qui accroît les risques d'abus ou de mésusage. Une sédation rapide, alliée aux propriétés amnésiques de l'oxybate de sodium, particulièrement en association avec de l'alcool, s'est avérée dangereuse pour l'utilisateur volontaire ou involontaire (victime d'agression).

L'abus de GHB illicite dans un contexte social a surtout été associé à de jeunes adultes. Cette substance présente plusieurs points communs avec l'éthanol, sur une gamme posologique réduite, et une certaine tolérance croisée avec l'éthanol a été signalée. Les doses ingérées dans certains cas d'abus pourraient être similaires à la gamme posologique étudiée pour le traitement des cataplexies.

En raison des cas d'utilisation illicite et d'abus de GHB, les médecins doivent être à l'affût d'antécédents d'abus lors de l'évaluation des patients et doivent surveiller ces patients de près, pour repérer tout signe de mésusage ou d'abus d'oxybate de sodium (augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration, comportement toxicotrope, etc.). Les médecins doivent documenter le diagnostic et l'indication de XYREM, en étant attentifs à la toxicophilie ou à la simulation de cataplexies.

Apport en sodium

Chaque mL de solution orale XYREM (oxybate de sodium) renferme 91 mg de sodium (voir le tableau 3 ci-après). Il convient de prendre ce facteur en considération lors de la prescription de XYREM à des patients qui doivent restreindre l'apport en sel, notamment ceux présentant une insuffisance cardiaque congestive, une hypertension artérielle ou une altération de la fonction rénale.

Tableau 3 – Teneur en sodium de la dose nocturne totale de XYREM

Dose nocturne totale (g)	Dose nocturne totale (mL)	Teneur en sodium/dose nocturne totale
3	6	546 mg
4,5	9	819 mg
6	12	1092 mg
7,5	15	1365 mg
9	18	1638 mg

Programme de sécurité des patients

XYREM est offert uniquement par l'entremise d'un programme de sécurité des patients en raison des risques de dépression du SNC, d'abus et de mésusage. Voir 4.1 Considérations posologiques pour d'autres précisions concernant le programme de sécurité des patients.

Le programme de sécurité des patients comprend les exigences suivantes :

- Les professionnels de la santé qui prescrivent XYREM sont formés et inscrits au programme de sécurité des patients.

- XYREM sera distribué uniquement par des pharmacies inscrites au programme de sécurité des patients.
- XYREM sera remis uniquement aux patients qui sont inscrits au programme de sécurité des patients, avec documentation d'utilisation sécuritaire.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faudra faire preuve de prudence au volant d'un véhicule ou dans l'actionnement de machines pouvant être dangereuses.

XYREM produit rapidement une sédation et doit uniquement être pris au coucher. Pendant au moins six heures après l'ingestion, les patients doivent s'abstenir d'entreprendre une activité dangereuse qui exige une vigilance mentale ou une coordination motrice, comme l'utilisation d'une machine, la conduite d'un véhicule ou le pilotage d'un avion. Au début de l'utilisation de XYREM ou de tout agent prescrit en médecine du sommeil, les patients doivent faire preuve d'une grande prudence lorsqu'ils exécutent une tâche qui pourrait être dangereuse ou qui requiert un parfait état de vigilance tant qu'ils ne savent pas si le produit exerce encore un effet sur eux le lendemain.

L'usage concomitant d'alcool peut donner lieu à une potentialisation des effets dépresseurs de l'oxybate de sodium sur le SNC. Par conséquent, il faut avertir les patients d'éviter la consommation de toute boisson alcoolisée pendant l'utilisation de XYREM (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.3 Interactions médicament-comportement).

XYREM ne doit pas s'employer en association avec des sédatifs hypnotiques ou autres produits dépresseurs du SNC, y compris les antiépileptiques sédatifs (voir 9.4 Interactions médicament-médicaments).

Dépendance/tolérance

Dépendance

Des cas de dépendance ont été signalés à la suite de la prise illicite de GHB de manière répétée et fréquente à des doses excédant la gamme thérapeutique (18 à 250 g/jour). L'arrêt des prises a entraîné un syndrome d'abstinence, faiblissant généralement en 3 à 14 jours et comportant les manifestations suivantes : insomnie, agitation, anxiété, psychose, léthargie, nausées, tremblements, sudation, crampes musculaires et tachycardie. Les effets de la cessation du traitement par l'oxybate de sodium n'ont pas été étudiés de manière systématique dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Aucun symptôme de sevrage ou d'abstinence n'a été signalé au cours des études cliniques, mais deux patients se sont plaints d'anxiété et un sujet a dit souffrir d'insomnie après l'arrêt brusque du traitement, à la fin de l'essai clinique. La fréquence des crises de cataplexie avait fortement augmenté chez les deux patients atteints d'anxiété.

Tolérance

La tolérance à l'oxybate de sodium n'a pas été étudiée de manière systématique dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. L'acquisition d'une tolérance n'a pas été démontrée lors d'études cliniques ouvertes de longue durée (≥ 6 mois). Quelques cas de symptômes de tolérance ont été signalés à la suite d'une consommation illicite de GHB à des doses nettement supérieures à celles recommandées pour XYREM. Des études cliniques portant sur l'utilisation de l'oxybate de sodium pour le traitement du sevrage alcoolique évoquent une possibilité de tolérance croisée avec l'alcool.

Génito-urinaire

Incontinence

Au cours des essais cliniques, 9 % des patients narcoleptiques traités par l'oxybate de sodium ont présenté, à une seule occasion ou à intervalles irréguliers, une incontinence urinaire nocturne et moins de 1 % ont présenté un épisode unique d'incontinence fécale nocturne. Moins de 1 % des patients ont cessé leur traitement en raison d'incontinence. L'incontinence urinaire nocturne est survenue à toutes les doses testées.

Lors d'une étude clinique contrôlée, au cours de laquelle les patients ont été répartis de manière aléatoire en groupes recevant soit un placebo, soit des doses quotidiennes totales fixes de 3, 6 et 9 g/nuit, une relation dose-réponse pour l'incontinence urinaire a été établie chez 14 % des patients recevant une dose de 9 g/nuit et présentant une incontinence urinaire. Au cours du même essai, un patient recevant une dose de 9 g/nuit a présenté une incontinence fécale et a cessé le traitement pour cette raison.

En cas d'incontinence urinaire ou fécale pendant un traitement par XYREM, le médecin prescripteur doit poursuivre les investigations afin d'écarter toute étiologie sous-jacente, y compris l'aggravation des apnées du sommeil ou des crises convulsives nocturnes, même si rien n'indique que l'incontinence ait été associée à des convulsions chez les patients traités par XYREM.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

La demi-vie d'élimination et l'exposition systémique à l'oxybate de sodium sont plus élevées chez les patients présentant une dysfonction hépatique (voir 10.3 Pharmacocinétique). La dose initiale doit être réduite de moitié chez ces patients et les effets de chaque augmentation posologique doivent être surveillés de près (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Neurologique

Dépression du système nerveux central (SNC)

XYREM est un dépresseur du SNC susceptible de provoquer l'obnubilation et une dépression respiratoire. Parmi les effets indésirables sur le SNC associés à l'abus de ce médicament figurent des crises convulsives, une dépression respiratoire et une baisse marquée du niveau de conscience pouvant entraîner un état comateux et la mort (voir 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

Il faut mettre les patients en garde contre l'utilisation de l'oxybate de sodium conjointement avec d'autres dépresseurs du SNC. L'utilisation concomitante de XYREM avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris, mais sans s'y limiter, les analgésiques opioïdes, les benzodiazépines, les antidépresseurs ou antipsychotiques sédatifs, les antiépileptiques sédatifs, les anesthésiques généraux, les relaxants musculaires ou les dépresseurs du SNC illicites, pourrait entraîner un risque accru de dépression respiratoire, d'hypotension, de sédation profonde, de syncope et de décès (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES; 9.4 Interactions médicament-médicaments; 9.3 Interactions médicament-comportement). De plus, des cas de coma et d'augmentation des concentrations plasmatiques de GHB ont été observés en clinique après l'administration concomitante d'oxybate de sodium et de topiramate (voir 9.4 Interactions médicament-médicaments).

S'il est nécessaire d'utiliser ces dépresseurs du SNC en association avec XYREM, il faut envisager de

réduire la dose ou d'interrompre l'administration d'un des dépresseurs du SNC ou plus (y compris de XYREM). De plus, s'il est nécessaire d'utiliser un opiacé à court terme (p. ex. pendant la période post- ou périopératoire), il faut envisager d'interrompre le traitement par XYREM.

L'endormissement soudain, y compris en position debout ou en se levant du lit, a entraîné des chutes compliquées par des blessures qui ont, dans certains cas, nécessité une hospitalisation. Les patients doivent rester au lit après l'ingestion de chacune des deux doses nocturnes.

Psychiatrique

Confusion/Effets indésirables neuropsychiatriques

Au cours des essais cliniques, 7 % des patients prenant de l'oxybate de sodium ont présenté une confusion et moins de 1 % ont cessé leur traitement pour ce motif. Dans tous les cas, l'état de confusion s'est dissipé peu après l'arrêt du traitement et, dans la majorité des cas, avec la poursuite du traitement. Les patients traités par XYREM qui ont présenté une confusion doivent être évalués de manière approfondie et une intervention appropriée doit être envisagée sur une base individuelle.

Les autres manifestations neuropsychiatriques signalées dans le cadre d'essais cliniques et de l'utilisation depuis l'homologation comprenaient : psychose, paranoïa, hallucinations, anxiété, irritabilité, hostilité, agressivité et agitation. L'apparition de troubles de la pensée ou d'anomalies du comportement lors d'un traitement par l'oxybate de sodium nécessite une évaluation minutieuse et immédiate, y compris pendant l'ajustement de la posologie.

Dépression et tendances suicidaires

Lors des essais cliniques, 6 % des patients prenant de l'oxybate de sodium ont signalé des symptômes de dépression. Aucun ajustement du traitement n'a été nécessaire dans la plupart des cas. Trois patients (< 1 %) ont abandonné le traitement en raison des symptômes dépressifs. Aucune relation entre la dose administrée et la dépression n'a été établie pendant les essais cliniques.

Deux suicides et une tentative de suicide ont été signalés parmi les patients ayant des antécédents de trouble psychiatrique dépressif (groupe de 448 sujets). Dans l'un des cas de suicide, le patient a ingéré plusieurs médicaments, dont l'oxybate de sodium. Le produit n'était pas en cause dans l'autre cas de suicide, mais il s'agissait de la seule substance ingérée dans le cas de la tentative de suicide. Un quatrième patient, sans antécédents de dépression, a commis une tentative de suicide en prenant une surdose d'un médicament autre que l'oxybate de sodium.

La survenue d'une dépression lors de la prise de XYREM nécessite une évaluation minutieuse et immédiate. Chez les patients dont les antécédents comprennent un trouble dépressif ou une tentative de suicide, il faudra surveiller de très près l'apparition de symptômes dépressifs au cours du traitement. L'utilisation de XYREM n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une dépression majeure.

Parasomnies

Le terme « somnambulisme » utilisé ci-après désigne un comportement confus survenant la nuit et pouvant s'accompagner de déambulation. Il est impossible de déterminer si tous les épisodes signalés ou seulement une partie d'entre eux correspondaient à du vrai somnambulisme (parasomnie survenant pendant le sommeil non paradoxal) ou à un autre trouble médical particulier. Des cas de somnambulisme ont été signalés chez 7 % des 448 patients recevant de l'oxybate de sodium dans le cadre d'essais cliniques, moins de 1 % ayant cessé leur traitement en raison de somnambulisme. Lors d'essais contrôlés d'une durée maximale de quatre semaines, l'incidence du somnambulisme était de 1 % chez les patients sous placebo ainsi que chez les patients traités par l'oxybate de sodium. Dans une

étude indépendante non contrôlée, des épisodes de somnambulisme ont été signalés par 32 % des patients traités par l'oxybate de sodium pendant des périodes allant jusqu'à 16 années. Moins de 1 % des patients ont cessé le traitement en raison de somnambulisme. Cinq cas de blessure grave ou de risque de blessure ont été associés au somnambulisme lors d'un essai clinique de l'oxybate de sodium d'une durée de 16 ans, y compris une chute, un sujet mettant feu à ses vêtements pendant qu'il ou elle essayait de fumer, une tentative d'ingestion de dissolvant de vernis à ongles et une surdose d'oxybate de sodium. Le somnambulisme a aussi été signalé après la commercialisation de l'oxybate de sodium. Par conséquent, les épisodes de somnambulisme doivent être évalués de manière approfondie et une intervention appropriée doit être envisagée.

Rénal

Insuffisance rénale

Il convient de tenir compte de l'apport sodique associé à l'administration d'oxybate de sodium chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Apport en sodium).

Respiratoire

Dépression respiratoire

La prudence est de mise quand on prescrit XYREM à des patients dont la fonction respiratoire est altérée. L'oxybate de sodium est un dépresseur du SNC susceptible de perturber la pulsion respiratoire, notamment chez les patients dont la fonction respiratoire est déjà altérée. Des cas de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital ont été signalés en situation de surdosage (voir 5 SURDOSAGE).

Les médecins prescripteurs feraient bien de noter que des apnées du sommeil ont été signalées avec une forte incidence, pouvant atteindre 50 %, dans certaines cohortes de patients atteints de narcolepsie.

Lors des essais cliniques, deux sujets ont présenté une dépression profonde du SNC. Une volontaire en santé âgée de 39 ans, à jeun depuis dix heures, a reçu une dose unique de 4,5 g d'oxybate de sodium; une heure plus tard, alors qu'elle était endormie, la diminution de sa respiration a exigé le recours à un masque à oxygène, incident qui s'est reproduit une heure plus tard. Ces troubles ont été accompagnés de vomissements et d'incontinence fécale. Dans un autre cas, un homme narcoleptique âgé de 64 ans a été retrouvé inconscient sur le sol après 170 jours de traitement par l'oxybate de sodium à une dose totale quotidienne de 4,5 g/nuit. Deux autres patients ont cessé de prendre le produit en raison de graves problèmes respiratoires et d'une augmentation des apnées obstructives du sommeil.

Des cas de dépression respiratoire ont été signalés lors des essais cliniques. On a évalué les effets de dépression respiratoire produits par XYREM aux doses recommandées chez 21 patients narcoleptiques. Aucune modification proportionnelle à la dose dans la saturation en oxygène n'a été démontrée dans l'ensemble du groupe. L'un des sujets souffrait d'une grave maladie pulmonaire concomitante et quatre présentaient des apnées du sommeil modérées à graves. On a relevé chez l'un des quatre patients souffrant d'apnée du sommeil une aggravation notable de l'indice apnée/hypopnée au cours du traitement, phénomène qui ne s'est pas accentué avec l'augmentation de la dose. Un autre patient a cessé le traitement en raison d'une hausse perçue du nombre d'apnées cliniques.

L'utilisation concomitante de XYREM avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, les analgésiques opioïdes, les benzodiazépines, les antidépresseurs ou antipsychotiques sédatifs, les antiépileptiques sédatifs, les anesthésiques généraux, les relaxants musculaires ou les dépresseurs du

SNC illicites, pourrait entraîner un risque accru de dépression respiratoire (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES; 9.4 Interactions médicament-médicaments; 9.3 Interactions médicament-comportement).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Les effets de XYREM sur la fertilité chez l'humain n'ont pas été étudiés. Lors d'études menées chez des animaux, l'administration orale d'oxybate de sodium (0, 150, 350 ou 1000 mg/kg/jour) à des rats avant et pendant l'accouplement (mâles et femelles) et poursuivie en début de gestation (femelles) n'a causé aucun effet indésirable sur la fertilité. La plus forte dose équivalait environ à la dose maximale recommandée de XYREM chez l'humain (DMRH), soit 9 g par jour, calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m^2) (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes pour établir l'innocuité du produit pendant la grossesse ou pour déceler les risques possibles pour le développement de l'enfant à naître si la mère utilise XYREM. Par conséquent, XYREM ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient le risque possible pour le fœtus.

Lors des études menées chez des animaux, aucun indice net de toxicité sur le développement n'a été noté après l'administration orale d'oxybate de sodium à des rates (0, 150, 350 ou 1000 mg/kg/jour) ou des lapines (0, 300, 600 ou 1200 mg/kg/jour) gravides au cours de l'organogenèse. Les plus fortes doses d'oxybate de sodium testées chez les rates et les lapines équivalaient environ à une et trois fois la DMRH (9 g par jour) respectivement, calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m^2) (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Toutefois, l'administration orale d'oxybate de sodium (0, 150, 350 ou 1000 mg/kg/jour) à des rates durant la gestation et la lactation a entraîné un nombre plus élevé de petits mort-nés et une diminution de la viabilité et du gain pondéral postnatals des ratons à la plus forte dose. La dose sans effet pour la toxicité sur le développement prénatal et postnatal chez les rates est inférieure à la DMRH, en mg/m^2 (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Travail et accouchement

L'emploi de XYREM pendant le travail et l'accouchement n'est pas recommandé à moins que ce soit clairement nécessaire.

XYREM n'a pas été étudié dans le contexte du travail et de l'accouchement.

Le passage transplacentaire est rapide, et on a détecté du gamma-hydroxybutyrate (GHB) chez les nouveau-nés à l'accouchement après administration intraveineuse de GHB aux mères.

Lorsqu'on a utilisé une préparation injectable d'oxybate de sodium en anesthésie obstétrique, les nouveau-nés affichaient des paramètres cardiovasculaires et respiratoires stables, mais étaient très somnolents, d'où une légère baisse de l'indice d'Apgar. Une chute de la fréquence des contractions utérines a été observée 20 minutes après l'injection.

Les effets subséquents de l'oxybate de sodium sur la croissance, le développement et la maturation chez l'humain ne sont pas connus.

7.1.2 Allaitement

Le GHB passe dans le lait maternel après administration orale d'oxybate de sodium. L'administration de XYREM à une femme qui allaite commande la prudence.

Les données concernant le risque pour le nourrisson ainsi que les données sur la production de lait chez la mère ne sont pas suffisantes. Il faut soupeser les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé de l'enfant en regard du besoin clinique de XYREM pour la mère et des effets néfastes possibles sur le nourrisson dérivant de XYREM ou de la condition maternelle sous-jacente.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et, par conséquent, n'a pas autorisé l'indication en pédiatrie. Les effets de l'oxybate de sodium sur la croissance, le développement et la maturation des enfants ne sont pas connus. L'emploi de XYREM chez les enfants de moins de 18 ans est donc déconseillé, à moins que ce soit clairement nécessaire.

7.1.4 Personnes âgées

Il existe peu de cas d'administration d'oxybate de sodium à des patients de plus de 65 ans. Généralement, la dose initiale sélectionnée pour les patients âgés se situera au bas de la plage thérapeutique pour tenir compte de la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d'autres maladies ou de la polypharmacie qui sont plus fréquentes dans cette population (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique). Il faut surveiller de près chez les sujets âgés l'apparition d'une altération dans les fonctions motrices ou cognitives pendant leur utilisation de XYREM.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 448 patients atteints de narcolepsie ont été exposés à l'oxybate de sodium dans le cadre d'essais cliniques. Les effets indésirables le plus fréquemment observés ont été les suivants : céphalées 25 %, nausées 21 %, étourdissements 17 %, douleur (sans précision) 16 %, somnolence 13 %, pharyngite 11 %, infection 10 %, infection virale 10 %, syndrome pseudogrippal 9 %, blessure accidentelle 9 %, diarrhée 8 %, incontinence urinaire 8 %, vomissements 8 %, rhinite 8 %, asthénie 8 %, sinusite 7 %, nervosité 7 %, dorsalgie 7 %, confusion 7 %, somnambulisme 7 %, dépression 6 %, dyspepsie 6 %, douleur abdominale 6 %, rêves anormaux 6 %, insomnie 5 %.

Deux décès sont survenus lors de ces essais cliniques, tous deux attribuables à un surdosage intentionnel mettant en cause plusieurs substances, y compris l'oxybate de sodium dans l'un des cas.

Dans le cadre de ces essais, 13 % des patients ont cessé leur traitement en raison d'effets indésirables. Les motifs les plus fréquents d'abandon (>1 %) ont été les nausées (2 %) et les céphalées (1 %).

Environ 6 % des patients ayant pris de l'oxybate de sodium lors de trois essais cliniques contrôlés (n = 147) se sont retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable, contre 1 % des sujets ayant reçu un placebo (n = 79). Les motifs d'arrêt du traitement plus fréquents chez les patients recevant l'oxybate de

sodium que chez les patients sous placebo étaient les nausées (3 %), la somnolence (2 %) et la confusion (1 %). L'amnésie, l'asthénie, les douleurs thoraciques, les étourdissements, la dyspnée, l'incontinence fécale, les hallucinations, les céphalées, l'hyperkinésie, les réactions paranoïdes, les pensées anormales, les vertiges et les vomissements ont chacun causé l'abandon du traitement chez un des sujets de l'étude.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Par conséquent, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés dans la pratique; en outre, il ne faut pas comparer ces taux à ceux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés des essais cliniques pourraient s'avérer utiles pour repérer les effets indésirables liés à un médicament et pour l'approximation des taux en situation réelle.

Le tableau 4 présente les effets indésirables signalés le plus fréquemment lors des essais cliniques contrôlés portant sur l'utilisation de l'oxybate de sodium.

Tableau 4 – Effets indésirables les plus courants (incidence d'au moins 5 %) lors d'essais cliniques contrôlés

Effet indésirable Terminologie COSTART	Placebo (n = 79)	Oxybate de sodium (n = 147)
Étourdissements	3 %	23 %
Céphalées	15 %	20 %
Nausées	5 %	16 %
Somnolence	9 %	12 %
Douleur (sans précision)	4 %	12 %
Trouble du sommeil	3 %	9 %
Confusion	1 %	7 %
Infection	1 %	7 %
Dyspepsie	6 %	6 %
Vomissements	1 %	6 %
Incontinence urinaire	0 %	5 %
Nervosité	8 %	5 %

Le tableau 5 affiche l'incidence d'effets indésirables survenus en cours de traitement dans le cadre de l'étude 1 (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). Seuls figurent les effets s'étant présentés au moins deux fois dans le groupe de traitement considéré et dont l'incidence dans au moins un groupe posologique est plus élevée que celle dans le groupe sous placebo.

Tableau 5 - Incidence (%) d'effets indésirables en cours de traitement lors de l'étude 1

Système ou appareil Terminologie COSTART	Placebo (n = 34)	Dose d'oxybate de sodium		
		3 g (n = 34)	6 g (n = 33)	9 g (n = 35)
Organisme entier				
Asthénie	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	0 (0 %)
Syndrome pseudogrippal	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
Céphalées	7 (21 %)	3 (9 %)	5 (15 %)	11 (31 %)
Infection	1 (3 %)	3 (9 %)	5 (15 %)	0 (0 %)
Infection virale	1 (3 %)	1 (3 %)	3 (9 %)	0 (0 %)
Douleur	2 (6 %)	3 (9 %)	4 (12 %)	7 (20 %)
Appareil digestif				
Diarrhée	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	2 (6 %)
Dyspepsie	2 (6 %)	0 (0 %)	3 (9 %)	2 (6 %)
Nausées	2 (6 %)	2 (6 %)	5 (15 %)	12 (34 %)
Nausées et vomissements	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	2 (6 %)
Vomissements	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	4 (11 %)
Appareil locomoteur				
Myasthénie	0 (0 %)	2 (6 %)	1 (3 %)	0 (0 %)
Système nerveux				
Amnésie	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
Anxiété	1 (3 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
Confusion	1 (3 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	5 (14 %)
Étourdissements	2 (6 %)	8 (24 %)	10 (30 %)	12 (34 %)
Rêves anormaux	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (9 %)	1 (3 %)
Hypertension	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	0 (0 %)
Hypo-esthésie	0 (0 %)	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Trouble du sommeil	1 (3 %)	2 (6 %)	4 (12 %)	5 (14 %)

Système ou appareil Terminologie COSTART	Placebo (n = 34)	Dose d'oxybate de sodium		
		3 g (n = 34)	6 g (n = 33)	9 g (n = 35)
Somnolence	4 (12 %)	5 (15 %)	4 (12 %)	5 (14 %)
Pensées anormales	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
Peau				
Transpiration accrue	0 (0 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	4 (11 %)
Organes sensoriels				
Amblyopie	1 (3 %)	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Acouphènes	0 (0 %)	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Appareil génito-urinaire				
Dysménorrhée	1 (3 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
Incontinence urinaire	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	5 (14 %)

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Au cours des essais cliniques, on a administré de l'oxybate de sodium à 448 patients narcoleptiques et à 125 volontaires en santé. Au total, 150 patients ont reçu la dose maximale recommandée, soit 9 g/nuit, et 223 patients ont reçu l'oxybate de sodium pendant au moins une année. Afin d'établir la fréquence des effets indésirables, on a regroupé les données concernant tous les sujets ayant reçu l'oxybate de sodium, indépendamment de la dose. Tous les effets indésirables signalés par au moins deux personnes figurent dans la liste ci-après, à l'exception de ceux déjà signalés ailleurs, de ceux décrits en termes trop généraux pour être utiles ou de ceux peu susceptibles d'être attribuables au médicament. Les effets énumérés ne sont pas nécessairement liés au traitement par l'oxybate de sodium.

Organisme entier : > 1 % : frissons, réaction allergique; 1 % - 0,1 % : ballonnement, raideur de la nuque, sensation de gueule de bois.

Système cardiovasculaire : 1 % - 0,1 % : syncope.

Appareil digestif : > 1 % : anorexie, constipation; 1 % - 0,1 % : aphtes buccaux, stomatite.

Système hématopoïétique et lymphatique : 1 % - 0,1 % : anémie, ecchymose, leucocytose, lymphadénopathie, polyglobulie.

Métabolisme et nutrition : > 1 % : augmentation du taux de phosphatase alcaline, gain pondéral, hypercholestérolémie, hypocalcémie, œdème; 1 % - 0,1 % : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de créatinine, bilirubinémie, déshydratation, hyperglycémie, hypernatrémie, hyperuricémie, soif.

Appareil locomoteur : > 1 % : arthrite, crampes aux jambes, myalgie.

Système nerveux : > 1 % : agitation, ataxie, convulsions, stupeur, tremblements; 1 % - 0,1 % : akathisie, apathie, baisse de la libido, coma, dépersonnalisation, euphorie, hypertonie, myoclonie, névralgie, paralysie.

Appareil respiratoire : > 1 % : dyspnée; 1 % - 0,1 % : apnée, épistaxis, hoquet.

Peau et annexes cutanées : > 1 % : acné, alopécie, éruption; 1 % - 0,1 % : dermite de contact, urticaire.

Organes sensoriels : 1 % - 0,1 % : perte du goût.

Appareil génito-urinaire : > 1 % : cystite, hématurie, métrorragie, pollakiurie, protéinurie;
1 % - 0,1 % : miction impérieuse.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

En plus des effets indésirables signalés lors des études cliniques et énumérés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été relevés depuis l'homologation de la solution orale XYREM (oxybate de sodium). Comme ils ont été signalés volontairement, à partir d'une population dont on ne connaît pas la taille exacte, on ne peut en estimer la fréquence de façon fiable. Les effets indésirables ayant été signalés après la commercialisation du médicament comprennent l'agressivité, l'arthralgie, l'attaque de panique, l'augmentation de la libido, la bouche sèche, les cauchemars, les chutes, la diminution de l'appétit, la diminution du poids, la fatigue, l'hypersensibilité, la nycturie, l'œdème de Quincke, les problèmes de mémoire, la rétention d'eau et la vision trouble.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- XYREM est contre-indiqué en association avec de l'alcool ou des sédatifs-hypnotiques.
- La coadministration d'autres dépresseurs du SNC risque de potentialiser les effets dépresseurs centraux de XYREM (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 9.4 Interactions médicament-médicaments; 9.3 Interactions médicament-comportement).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains groupés indiquent que l'oxybate de sodium n'inhibe pas de manière notable l'activité des isoenzymes humaines CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A jusqu'à une concentration de 3 mM (378 mg/mL), qui dépasse considérablement les concentrations atteintes avec les doses thérapeutiques.

L'utilisation concomitante de XYREM avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris, mais sans s'y limiter, l'alcool, les analgésiques opioïdes, les benzodiazépines, les antidépresseurs ou antipsychotiques sédatifs, les antiépileptiques sédatifs, les anesthésiques généraux, les relaxants musculaires ou les dépresseurs du SNC illicites, pourrait potentialiser les effets dépresseurs centraux de l'oxybate de sodium, entraînant un risque accru de dépression respiratoire, d'hypotension, de sédation profonde, de syncope et de décès.

La prise concomitante d'anticonvulsivants, notamment du divalproex sodique et du topiramate, accroîtrait l'exposition systémique à l'oxybate de sodium.

Les inhibiteurs de la GHB-déshydrogénase, notamment le valproate et la phénytoïne, pourraient réduire le métabolisme de l'oxybate de sodium et accroître l'exposition systémique au médicament.

Les aliments entraveraient l'absorption de l'oxybate de sodium.

9.3 Interactions médicament-comportement

La coadministration d'alcool (éthanol) ou de dépresseurs du SNC illicites et d'oxybate de sodium pourrait potentialiser les effets dépresseurs centraux (dépression respiratoire, hypotension, sédation profonde, syncope et décès) de l'oxybate de sodium. Par conséquent, il faut conseiller aux patients d'éviter de consommer des boissons alcoolisées ou d'utiliser des drogues illicites en même temps que l'oxybate de sodium (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

9.4 Interactions médicament-médicaments

Tableau 6 – Interactions médicament-médicaments établies ou possibles

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
dépresseurs du SNC (p. ex., benzodiazépines, barbituriques, médicaments en Z, GHB, analgésiques opioïdes, antidépresseurs sédatifs, antipsychotiques sédatifs, anesthésiques généraux, relaxants musculaires, alcool)	É, T, EC	Pourraient potentialiser les effets dépresseurs centraux de l'oxybate de sodium	XYREM est contre-indiqué en association avec des sédatifs-hypnotiques ou de l'alcool (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). L'utilisation concomitante de XYREM et de sédatifs-hypnotiques ou d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, est déconseillée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).
divalproex sodique (anticonvulsivant)	EC	Augmentation de 25 % de l'exposition systémique moyenne (ASC); C_{max} semblable; altération plus marquée de l'attention et de la mémoire à court terme avec les deux médicaments combinés qu'avec chaque médicament administré seul	Une réduction d'au moins 20 % de la dose initiale est recommandée si on prescrit du divalproex sodique à un patient prenant déjà XYREM. Dans le cas des patients prenant déjà le divalproex sodique, il est recommandé aux prescripteurs d'utiliser une dose initiale de XYREM moins élevée lors de son introduction. Surveiller de près la réponse du patient et ajuster la dose en conséquence si la coadministration de XYREM et de divalproex sodique est justifiée.

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
topiramate (anticonvulsivant)	É	Sa coadministration avec l'oxybate de sodium a été associée à l'observation clinique de cas de coma et d'élévation du taux plasmatique de GHB.	Surveiller de près la réponse du patient et ajuster la dose en conséquence si la coadministration de XYREM et de topiramate est justifiée.
inhibiteurs de la GHB-déshydrogénase (p. ex., phénytoïne valproate, éthosuximide)	T, EC	La coadministration de ces agents avec l'oxybate de sodium inhibe le métabolisme et accroît l'exposition systémique à l'oxybate de sodium.	Chez les patients prenant la phénytoïne, une efficacité rehaussée de l'oxybate de sodium est prévue. Faire preuve de prudence si l'emploi concomitant de XYREM et d'inhibiteurs de la GHB-déshydrogénase est envisagé. Surveiller de près la réponse du patient et ajuster la dose en conséquence.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Lors d'études d'interactions médicamenteuses effectuées chez des adultes sains, l'administration d'oxybate de sodium en association avec le chlorhydrate de protriptyline, le tartrate de zolpidem ou le modafinil n'a pas significativement modifié la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium ou des autres médicaments. On ne peut toutefois écarter la possibilité d'une interaction pharmacodynamique avec ces médicaments. L'oxybate de sodium ne doit pas être utilisé en association avec des sédatifs-hypnotiques ou d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la coadministration de XYREM avec le diclofénac ou l'ibuprofène.

9.5 Interactions médicament-aliments

L'administration d'oxybate de sodium immédiatement après un repas riche en matières grasses a retardé l'absorption (le T_{max} moyen est passé de 0,75 heure à 2 heures), a produit une baisse du pic plasmatique (C_{max}) de 58 % en moyenne et a réduit l'exposition systémique (ASC) de 37 %. On n'a pas étudié l'effet de doses uniques excédant 4,5 g. Le patient devrait cesser de manger au moins deux heures avant la première prise de XYREM, au coucher (voir 4.4 Administration).

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies. Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de XYREM et de plantes médicinales que l'on croit capables de produire des effets dépresseurs sur le SNC, notamment les plantes médicinales utilisées comme aide-sommeil (la mélatonine, la valériane et le kava, par exemple) et celles servant

d'antidépresseurs (le millepertuis, par exemple).

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mécanisme par lequel l'oxybate de sodium, également appelé gamma-hydroxybutyrate (GHB), exerce ses effets anticataplectiques n'est pas connu. Le GHB est un dépresseur du système nerveux central (SNC) qui produit une sédation et une anesthésie proportionnelles à la dose. C'est aussi un composé endogène présent dans l'ensemble de l'organisme, mais on en ignore largement la fonction hors du SNC. Le GHB endogène semble répondre aux critères fixés pour être considéré comme un neurotransmetteur ou un neuromodulateur.

10.2 Pharmacodynamie

La réponse pharmacodynamique à l'administration d'oxybate de sodium (4,5 à 9 g/nuit), sur le plan de l'architecture du sommeil, a été étudiée chez 21 patients atteints de narcolepsie. On a observé, en fonction de la dose, un allongement des stades 3 et 4 (ondes lentes) du sommeil et une augmentation de la puissance spectrale de la bande delta, alliés à une amélioration de la continuité du sommeil représentée par une baisse, également liée à la dose, du nombre de réveils nocturnes, sans modification appréciable de la durée totale du sommeil. On a noté par ailleurs une réduction de la durée totale du sommeil paradoxal proportionnelle à la dose et un raccourcissement du sommeil de stade 1. Aucun changement important n'est apparu dans le sommeil de stade 2, ni dans la durée d'éveil après l'endormissement. La vigilance diurne a été mesurée au moyen du test de maintien de l'état de veille (*Maintenance of Wakefulness Test*); selon la dose administrée, on a observé une augmentation de la latence du sommeil et une diminution du pourcentage de patients qui s'endorment en sommeil paradoxal. Une baisse proportionnelle à la dose des résultats à l'échelle d'Epworth (*Epworth Sleepiness Score*) a également été relevée.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7 – Paramètres pharmacocinétiques de XYREM chez les patients atteints de narcolepsie

	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (µg*h/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vd/F (mL/kg)
Moyenne pour dose unique de 4,5 g (± ÉT)	90 (30,8)	0,75*	0,67 (0,17)	226 (74,6)	4,0 (1,1)	226 (65,4)

*La valeur signalée pour T_{max} est la médiane.

L'absorption de l'oxybate de sodium est rapide mais incomplète après l'administration par voie orale; elle est retardée et diminuée à la suite d'un repas riche en matières grasses. L'élimination de la substance, dont la demi-vie est de 0,5 à 1 heure, se fait essentiellement par le métabolisme. La pharmacocinétique est non linéaire, les taux sanguins étant multipliés par 3,7 lorsque la dose est

doublée (de 4,5 à 9 g). La prise répétée ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques. Les paramètres pharmacocinétiques de XYREM observés chez les patients atteints de narcolepsie sont semblables aux propriétés pharmacocinétiques de XYREM observées chez des sujets en santé.

Absorption :

L'oxybate de sodium est absorbé rapidement quand il est administré par voie orale et la biodisponibilité absolue est d'environ 88 %. Les concentrations plasmatiques maximales (premier et deuxième pics plasmatiques) se sont établies respectivement à 78 et 142 µg/mL en moyenne après l'administration d'une dose quotidienne de 9 g fractionnée en deux prises équivalentes, à quatre heures d'intervalle. Le délai moyen avant l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) a varié de 0,5 à 1,25 heure lors de huit études pharmacocinétiques. Les taux plasmatiques d'oxybate de sodium augmentaient plus que proportionnellement à l'augmentation de la dose à la suite de l'administration par voie orale.

On n'a pas étudié l'effet de doses uniques excédant 4,5 g. L'administration d'oxybate de sodium immédiatement après un repas riche en matières grasses a retardé l'absorption (le T_{max} moyen est passé de 0,75 heure à 2 heures), a produit une baisse du pic plasmatique (C_{max}) de 58 % en moyenne et a réduit l'exposition systémique (ASC) de 37 %.

Distribution :

L'oxybate de sodium est un composé hydrophile dont le volume de distribution apparent se situe en moyenne entre 190 et 384 mL/kg. À des concentrations allant de 3 à 300 µg/mL, moins de 1 % de l'oxybate de sodium est lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme :

Les études chez l'animal montrent que l'oxybate de sodium est éliminé principalement par métabolisme, avec production de dioxyde de carbone et d'eau par le cycle des acides tricarboxyliques (cycle de Krebs), et secondairement par β-oxydation. La voie principale fait intervenir une enzyme cytosolique liée au $NADP^+$, la GHB-déshydrogénase, qui catalyse la transformation de l'oxybate de sodium en semialdéhyde succinique, lequel est ensuite métabolisé en acide succinique par la semialdéhyde succinique-déshydrogénase. 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 semialdéhyde succinique en présence de l'α-kétoglutarate. Une autre voie métabolique est la β-oxydation par le 3,4-dihydroxybutyrate, avec formation de dioxyde de carbone et d'eau. Aucun métabolite actif n'a été isolé.

Élimination :

La clairance de l'oxybate de sodium se fait presque entièrement par biotransformation en dioxyde de carbone, qui est ensuite éliminé par la respiration. On retrouve en moyenne moins de 5 % du produit inchangé dans l'urine humaine 6 à 8 heures après l'administration. L'excrétion fécale est négligeable.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées :** La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'a pas été étudiée chez les patients de plus de 65 ans.
- **Sexe :** Une étude regroupant 36 volontaires adultes en santé – 18 femmes et 18 hommes – n'a

mis en évidence aucune différence liée au sexe dans la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium après l'administration d'une dose orale unique de 4,5 g.

La base de données globale des essais cliniques était composée à 58 % de femmes. Aucune différence marquée liée au sexe n'a été décelée dans l'innocuité ou l'efficacité de XYREM. Le pourcentage global de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était plus élevé chez les femmes (80 %) que chez les hommes (69 %). L'incidence d'effets indésirables graves et l'incidence d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables étaient similaires chez les deux sexes.

- **Origine ethnique :** Le nombre de patients n'appartenant pas à la race blanche était trop faible pour pouvoir évaluer les effets de la race sur la pharmacocinétique, l'innocuité ou l'efficacité du produit. Plus de 90 % des sujets ayant participé aux essais cliniques étaient de race blanche.
- **Insuffisance hépatique :** L'oxybate de sodium subit un métabolisme présystémique important (premier passage hépatique). On a comparé la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium chez 16 patients atteints de cirrhose, la moitié sans ascites (classe A de Child) et la moitié avec ascites (classe C de Child), à la pharmacocinétique chez 8 adultes en santé, après l'administration d'une dose orale unique de 25 mg/kg. L'ASC était deux fois plus élevée en présence de cirrhose, la clairance orale apparente passant de 9,1 mL/min/kg chez les sujets en santé à 4,5 mL/min/kg chez les patients de classe A et à 4,1 mL/min/kg chez les patients de classe C. La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination était significativement plus longue chez les deux groupes de patients cirrhotiques (59 et 32 minutes en moyenne, contre 22 minutes chez les sujets témoins). Il y a donc lieu de réduire de moitié la dose initiale de XYREM en présence d'une insuffisance hépatique (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).
- **Insuffisance rénale:** Le rein n'intervenant pas de façon notable dans l'excrétion de l'oxybate de sodium, aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale; aucun effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'est attendu.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entreposer à une température de 15 à 30 °C.

Après dilution, la préparation doit être utilisée dans les 24 heures afin de limiter la prolifération bactérienne et la contamination.

Toute portion de XYREM inutilisée doit être rapportée à la pharmacie pour y être éliminée de façon adéquate. Ne pas jeter dans le réseau d'évacuation domestique.

Garder le produit hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière concernant la manipulation n'est requise.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

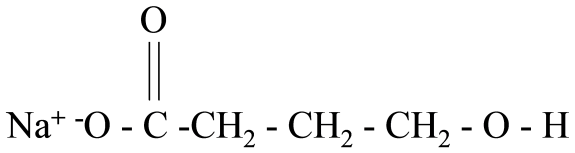
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : oxybate de sodium

Nom chimique : 4-hydroxybutyrate de sodium

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_4H_7NaO_3$, 126,09 grammes/mole

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'oxybate de sodium est une poudre cristalline dont la couleur varie du blanc au blanc cassé. Entièrement soluble dans l'eau. Insoluble dans l'acétone et l'éthanol. Point de fusion : 146°-149 °C (après séchage à 105 °C pendant 45 minutes)

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques selon l'indication

Traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie

Tableau 8 - Résumé des caractéristiques démographiques des sujets participant aux essais cliniques sur la narcolepsie

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
Étude 1	Étude multicentrique réalisée en groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo	Traitement de 4 semaines par XYREM (doses quotidiennes totales de 3, 6 ou 9 g) ou placebo	136	43,06 ans	Hommes : 57 Femmes : 79
Étude 2	Étude de sevrage multicentrique et randomisée réalisée en groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo	Poursuite du traitement par XYREM à la même posologie ou placebo	55	47,7 ans	Hommes : 23 Femmes : 32

L'efficacité anticataplectique de l'oxybate de sodium a été établie dans le cadre de deux essais randomisés, à double insu, contrôlés par placebo (études 1 et 2) regroupant des patients narcoleptiques dont respectivement 85 % et 80 % étaient traités par des stimulants du système nerveux central (SNC). Vu le taux élevé de patients recevant un stimulant en association, il n'a pas été possible d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de XYREM utilisé seul. Dans les deux études, le traitement a duré quatre semaines et les doses quotidiennes totales ont été de 3 à 9 g fractionnées en deux prises identiques. La première dose était administrée chaque soir au coucher, la deuxième 2,5 à 4 heures plus tard. Il n'y avait pas de délai à respecter entre la prise de nourriture et la prise du médicament.

L'étude 1 était une étude multicentrique réalisée en groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo à laquelle ont participé 136 patients narcoleptiques présentant des cataplexies modérées à graves (médiane de 21 crises par semaine) au début de l'étude. La prise de médicaments susceptibles d'avoir un effet sur les cataplexies a été suspendue avant la randomisation, mais les stimulants ont été poursuivis selon la même posologie. Les patients ont été répartis de manière aléatoire en groupes recevant soit un placebo, soit de l'oxybate de sodium à raison de 3 g/nuit, 6 g/nuit ou 9 g/nuit.

L'étude 2 était une étude de sevrage multicentrique et randomisée réalisée en groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo à laquelle ont participé 55 patients narcoleptiques qui avaient reçu en traitement ouvert de l'oxybate de sodium pendant 7 à 44 mois. Pour être inclus dans l'étude, les sujets devaient avoir présenté au moins cinq crises de cataplexie par semaine avant tout traitement anticataplectique. Les patients ont été répartis de manière aléatoire en groupes recevant un placebo ou poursuivant leur traitement par l'oxybate de sodium selon la même posologie. Cette étude a été réalisée dans le but d'évaluer le maintien de l'efficacité de l'oxybate de sodium après un traitement de longue durée.

Dans les deux essais cliniques, le critère principal d'efficacité était la fréquence des crises de cataplexie.

Tableau 9 - Résumé des résultats des essais cliniques démontrant l'efficacité de l'oxybate de sodium

Étude/Groupe de traitement g/nuit (n)	Valeurs au départ	Variation médiane par rapport au départ	Valeur p par rapport au placebo
CRISES DE CATAPLEXIE			
Étude 1		(n^{bre} médian de crises/semaine)	
Placebo (33)	20,5	-4	—
3,0 (33)	20,0	-7	0,5541
6,0 (31)	23,0	-10	0,0451
9,0 (33)	23,5	-16	0,0016
Étude 2		(n^{bre} médian de crises/deux semaines)	
Placebo (29)	4,0	21,0	—
Oxybate de sodium (26)	1,9	0	< 0,001

Dans l'étude 1, la fréquence des crises de cataplexie a diminué de manière statistiquement significative aux doses de 6 g/nuit et de 9 g/nuit. La dose de 3 g/nuit avait peu d'effet. Dans l'étude 2, on a observé

chez les patients ayant reçu le placebo une nette hausse de la fréquence des crises de cataplexie ($p < 0,001$) à la suite de l'arrêt du traitement ouvert de longue durée par l'oxybate de sodium, ce qui montre l'efficacité du produit à long terme. Dans l'étude 2, la réponse a été numériquement similaire pour les doses de 6 à 9 g/jour mais aucun effet n'a été observé à des doses inférieures à 6 g/jour, ce qui donne à penser que l'efficacité serait faible à ces doses.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : La toxicité aiguë de l'oxybate de sodium, administré principalement par voie parentérale, a été étudiée chez la souris, le rat, le lapin et le chien. La létalité signalée (dose létale 50 % [DL 50]) chez le rat varie de 1 700 mg/kg par injection intrapéritonéale à 9 990 mg/kg par voie orale.

Lors de deux études toxicologiques comprenant l'administration orale de doses répétées d'oxybate de sodium à des rats sur une période maximale de 26 semaines, on a observé une hypoactivité passagère, une prostration, une perte de poids et une diminution de la consommation alimentaire, ainsi que des changements biochimiques (baisse des taux sériques d'albumine et de protéine totale) à la plus forte dose étudiée (1000 mg/kg/jour). La dose maximale sans effet nocif observé a été évaluée à 350 mg/kg/jour, l'exposition plasmatique (ASC) à l'oxybate de sodium étant inférieure à celle observée chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de XYREM (9 g/jour).

Chez des chiens ayant reçu de l'oxybate de sodium à raison d'au moins 350 mg/kg/jour par voie orale sur une période maximale de 52 semaines, on a relevé des signes cliniques (vomissements, selles molles, tremblements, perte d'appétit et amaigrissement, hypoactivité, salivation et prostration) et une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. L'examen histopathologique des tissus a révélé une atrophie ou des anomalies au niveau des glandes salivaires et muqueuses. La dose maximale sans effet nocif observé a été évaluée à 150 mg/kg/jour, l'exposition plasmatique (ASC) à l'oxybate de sodium étant inférieure à celle observée chez l'humain à la DMRH.

Génotoxicité : Le test de mutation génique *in vitro* sur des souches bactériennes (test d'Ames), le test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules de mammifères et le test du micronoyau *in vivo* chez le rat ont été négatifs pour l'oxybate de sodium.

Cancérogénicité : L'administration d'oxybate de sodium à des rats à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour pendant 83 semaines (mâles) ou 104 semaines (femelles) n'a pas entraîné d'augmentation des tumeurs. Étant donné que le taux de survie des mâles à la dose de 1000 mg/kg/jour a diminué pendant la seconde moitié de la deuxième année de l'étude, l'administration du médicament à l'essai a été interrompue chez les mâles à compter de la semaine 83 de l'étude. L'exposition plasmatique (ASC) à la plus forte dose étudiée était le double de celle observée chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 9 g par jour.

Les résultats des études de cancérogénicité d'une durée de deux ans sur la souris et le rat avec le gamma-butyrolactone, un promédicament qui est rapidement et complètement métabolisé en oxybate de sodium *in vivo,* n'ont pas clairement indiqué d'activité cancérogène. Les valeurs de l'ASC plasmatique de l'oxybate de sodium obtenues aux doses les plus élevées administrées dans ces études étaient plus faibles que celles obtenues chez l'humain à la DMRH.

Toxicité pour la reproduction et le développement : Une étude de segment I visant à évaluer les effets

du produit sur la fécondité a été réalisée en administrant des doses de 150, 350 et 1000 mg/kg/jour à compter de 28 jours (chez les mâles) et de 14 jours (chez les femelles) avant l'accouplement. Les femelles ont été traitées jusqu'au jour 7 de la gestation. Aucun effet sur la performance de reproduction globale n'a été observé pendant cette étude.

D'après les études de segment II menées en tératologie, l'oxybate de sodium n'était pas tératogénique. Aucun effet toxique sur le développement n'a été signalé chez des rats et des lapins recevant des doses maximales de 1000 et 1200 mg/kg/jour, respectivement.

Aux fins d'une étude de segment III portant sur les effets périnatals et postnatals, l'oxybate de sodium a été administré à des rates gravides à raison de 150, 350 et 1000 mg/kg/jour à partir du 6e jour de la gestation jusqu'au 20e jour de lactation. Quelle que soit la dose administrée, le traitement n'a eu aucun effet sur les paramètres concernant la gestation, les sites d'implantation et les naissances vivantes. Le taux de mortalité postnatale a augmenté à la dose de 1000 mg/kg/jour, et le taux de croissance des rejetons survivants a été plus faible. L'évaluation du comportement et de la maturation, notamment de la fécondité, après le sevrage n'a révélé aucun effet lié au médicament. Dans le cadre de cette étude, la dose sans effet a été de 350 mg/kg/jour.

Toxicité juvénile : Dans une étude où l'oxybate de sodium a été administré par voie orale à raison de 0, 100, 300 ou 900 mg/kg/jour à des rats durant la période juvénile de développement (jours 21 à 90 après la naissance), les deux doses les plus élevées ont été associées à de la mortalité. La mort est survenue durant la première semaine d'administration et s'accompagnait de signes cliniques (dont une baisse de l'activité et de la fréquence respiratoire), ce qui cadre avec les effets pharmacologiques du médicament. L'administration d'oxybate de sodium n'a eu aucun effet délétère sur la maturité sexuelle, les paramètres neurocomportementaux (habituation au stimulus provoquant le réflexe de sursaut acoustique, apprentissage et mémoire spatiale, activité locomotrice), le cycle œstral, l'accouplement et la fertilité, l'ophtalmologie, l'histopathologie clinique, les examens des ovaires et de l'utérus, les numérations de spermatozoïdes, les poids des organes, les paramètres de croissance osseuse (longueur et densité des fémurs), les examens macroscopique et microscopique et la neurohistopathologie jusqu'à concurrence de 900 mg/kg/jour. La dose maximale sans effet nocif observé a été évaluée à 100 mg/kg/jour pour la toxicité générale et à ≥ 900 mg/kg/jour pour la croissance et le développement. **L'emploi de XYREM n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir 1.1 Enfants; 7.1.3 Enfants).**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

CXYREM®

oxybate de sodium – solution

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **XYREM** et lors de chaque renouvellement de l'ordonnance. L'information présentée est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements au sujet de **XYREM**.

Mises en garde et précautions importantes

Abus et mauvais usage :

XYREM est un dépresseur du système nerveux central (SNC) qui contient de l'oxybate de sodium, aussi appelé acide gamma-hydroxybutyrique (GHB). En raison des effets de XYREM sur le SNC, il y a un risque d'abus ou de mauvais usage, même si le médicament est pris tel que prescrit.

La prise de XYREM avec de l'alcool ou avec d'autres dépresseurs du SNC (des sédatifs, des tranquillisants ou des somnifères, par exemple) peut accroître le risque d'apparition de problèmes médicaux graves. Ces problèmes pourraient comprendre des convulsions, la difficulté à respirer (une dépression respiratoire), de la confusion, une dépression du SNC, la perte de conscience, le coma et la mort. **NE PRENEZ PAS XYREM avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC.**

En raison des risques décrits ci-dessus, vous devez être inscrit(e) au programme de sécurité des patients pour recevoir XYREM. Pendant votre traitement par XYREM, votre professionnel de la santé vérifiera régulièrement votre état de santé. Toutefois, avisez votre professionnel de la santé si vous remarquez tout effet secondaire. Si vous avez des questions au sujet de XYREM, adressez-vous à votre professionnel de la santé ou appelez le programme de sécurité des patients au numéro sans frais 1 866 599-7365.

Pour quoi XYREM est-il utilisé?

XYREM est utilisé pour traiter la cataplexie (soudaine faiblesse ou paralysie des muscles) chez les adultes atteints de narcolepsie (des accès de sommeil répétés et incontrôlables).

Comment XYREM agit-il?

Le moyen exact par lequel XYREM agit pour réduire le nombre de crises de cataplexie n'est pas connu.

Quels sont les ingrédients de XYREM?

Ingrédient médicinal : oxybate de sodium

Ingrédients non médicinaux : acide malique et eau purifiée

XYREM est offert sous la forme posologique suivante :

Solution orale : 500 mg/mL d'oxybate de sodium

N'utilisez pas XYREM si :

- vous êtes allergique à l'oxybate de sodium ou à l'un des autres ingrédients de XYREM;
- vous prenez ou prévoyez prendre des médicaments qui provoquent la somnolence (d'autres somnifères ou des sédatifs, par exemple);
- vous consommez ou prévoyez consommer de l'alcool. **Évitez toute consommation d'alcool** pendant que vous prenez XYREM.
- vous avez une maladie rare appelée déficit en semialdéhyde succinique-déshydrogénase.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre XYREM afin d'aider à prévenir les effets secondaires et d'assurer l'utilisation appropriée du médicament. Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez actuellement ou avez déjà eu une dépression. XYREM pourrait augmenter le risque de dépression. L'emploi de XYREM est déconseillé si vous avez une dépression majeure.
- vous avez des problèmes de foie;
- vous présentez des problèmes respiratoires ou pulmonaires;
- vous présentez des problèmes de ronflement ou des apnées du sommeil (un trouble du sommeil qui cause de brèves interruptions dans la respiration ou une respiration superficielle pendant le sommeil). Le cas échéant, le risque d'effets secondaires graves serait plus élevé.
- vous suivez un régime faible en sel. XYREM contient une concentration élevée de sodium (sel) et pourrait ne pas convenir dans votre cas, notamment si vous avez :
    - une hypertension artérielle;
    - des problèmes cardiaques;
    - des problèmes rénaux.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez. XYREM peut passer dans le lait maternel et pourrait nuire au bébé.
- vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance;
- vous avez déjà eu des pensées suicidaires ou tenté de vous suicider.

Autres mises en garde à connaître :

Dépendance et accoutumance : Il y a des différences importantes entre la dépendance et l'accoutumance. Si vous avez des questions concernant l'abus, l'accoutumance ou la dépendance, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : XYREM peut avoir un effet sur votre vivacité d'esprit. **Évitez** de conduire un véhicule ou d'entreprendre toute activité exigeant une vigilance particulière pendant au moins 6 heures après la prise de XYREM. Si vous prenez XYREM pour la première fois, attendez de connaître votre réponse au produit avant de conduire ou d'exécuter ce genre d'activités le lendemain.

Signalez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

L'interaction entre XYREM et les dépresseurs du SNC (qui servent à ralentir l'activité de votre cerveau, à vous calmer et à décontracter vos muscles) peut avoir des effets graves. **NE PRENEZ PAS** XYREM en même temps que les dépresseurs du SNC suivants :

- alcool ou médicaments contenant de l'alcool;
- somnifères ou calmants utilisés pour aider à dormir et à réduire l'anxiété;
- barbituriques utilisés pour détendre le corps et aider à dormir;
- benzodiazépines utilisées pour aider à dormir ou qui aident à réduire l'anxiété.

L'emploi des dépresseurs du SNC ci-dessous est également déconseillé pendant l'utilisation de XYREM :

- antidépresseurs sédatifs utilisés pour traiter la dépression;
- antiépileptiques sédatifs utilisés pour prévenir les crises convulsives;
- antipsychotiques sédatifs utilisés pour traiter les troubles de la santé mentale;
- anesthésiques généraux utilisés pendant la chirurgie;
- dépresseurs du SNC illicites;
- relaxants musculaires utilisés pour traiter les spasmes musculaires et le mal de dos;
- analgésiques opioïdes utilisés pour soulager la douleur.

Consultez votre professionnel de la santé si vous prenez ou prévoyez prendre des dépresseurs du SNC.

Les produits suivants pourraient interagir avec XYREM :

- un repas riche en matières grasses;
- les produits à base de plantes médicinales comme le millepertuis ou les aide-sommeil (la mélatonine, la valériane et le kava, par exemple).

Comment prendre XYREM :

- Prenez deux doses de XYREM chaque soir en suivant à la lettre les instructions de votre professionnel de la santé. En position assise sur le lit, prenez la première dose au coucher et la deuxième 2,5 à 4 heures plus tard. Vous aurez peut-être besoin de régler le réveil pour vous assurer de prendre la deuxième dose.
- La nourriture diminue la quantité de XYREM absorbée par votre organisme. Assurez-vous de prendre votre dernier repas au moins 2 heures avant de prendre la première dose au coucher. Pour régulariser le moment des doses, essayez de laisser écouler le même intervalle de temps chaque soir entre votre dernier repas et la prise de XYREM.
- Allongez-vous et restez au lit après avoir pris la première et la deuxième dose de XYREM. XYREM peut provoquer un endormissement rapide. L'endormissement en position debout ou en se levant du lit a entraîné des chutes et des blessures qui ont nécessité une hospitalisation.
- Il vous faut préparer les deux doses de XYREM <u>avant</u> le coucher. Avant l'ingestion, chaque dose de XYREM doit être diluée avec un quart (¼) de tasse (environ 60 mL) d'eau ou une quantité suffisante pour remplir aux trois quarts (¾) les contenants fournis par la pharmacie dotés d'un couvercle à l'épreuve des enfants. La seconde dose doit être placée près de votre lit.

Mode d'emploi :

Avant d'entreprendre votre traitement par XYREM, prenez connaissance des fournitures dont vous aurez besoin pour mélanger et prendre XYREM et de la marche à suivre pour la préparation et l'utilisation de XYREM.

Fournitures dont vous aurez besoin pour mélanger et prendre XYREM (voir aussi **Figure A**) :

- le flacon de XYREM;
- une seringue graduée pour mesurer et distribuer la dose de XYREM;
- deux (2) contenants de pharmacie vides avec couvercle à l'épreuve des enfants pour mélanger, entreposer et prendre les doses de XYREM;
- le feuillet de renseignements sur le médicament;
- une tasse graduée pour mesurer environ un quart (¼) de tasse (environ 60 mL) d'eau.

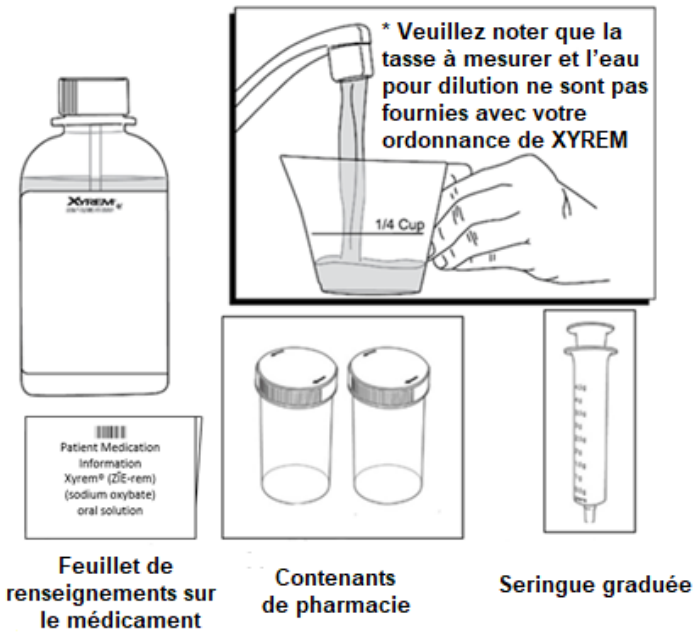


Figure A

Étape 1 : Organisation

a. Sortez le flacon de XYREM et la seringue de l'emballage.
b. Retirez la seringue de l'emballage en plastique. Utilisez seulement la seringue fournie avec le médicament.
c. Versez dans une tasse à mesurer environ un quart (¼) de tasse (environ 60 mL) d'eau.
d. Ouvrez les deux contenants de pharmacie en appuyant sur le couvercle et en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche) (voir **Figure B**). **Assurez-vous que les contenants de pharmacie sont vides.**

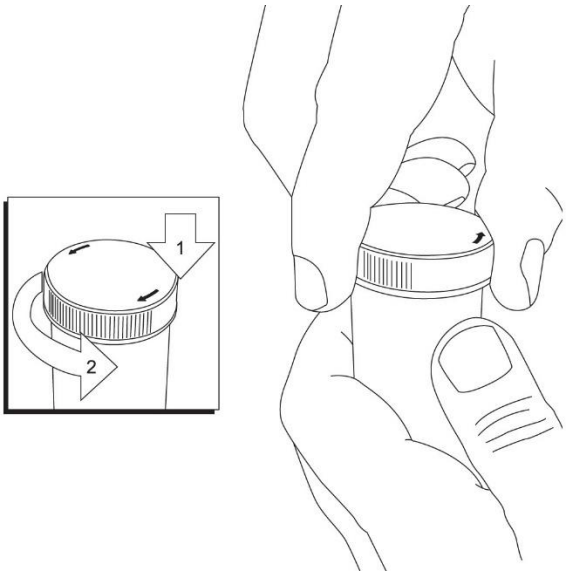


Figure B

e. Ouvrez le flacon de XYREM en appuyant sur le couvercle à l'épreuve des enfants tout en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (voir **Figure C**).

Figure C

f. Une fois le couvercle enlevé, placez le flacon en position verticale sur une table.

Étape 2 : Préparation de la première dose de XYREM (avant le coucher)

a. Placez le flacon de XYREM sur une surface plane dure et tenez le flacon d'une main.
b. De l'autre main, insérez fermement la seringue dans l'ouverture du flacon (voir **Figure D**).

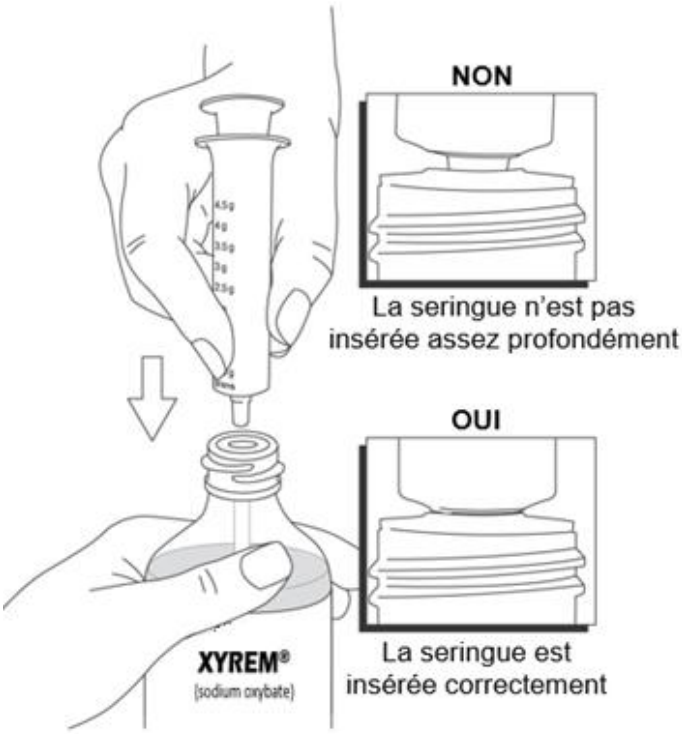


Figure D

c. Repérez sur la seringue la quantité en grammes (g) qui correspond à la dose prescrite.

La seringue fournie est graduée en grammes seulement. Au cas où vous auriez besoin de savoir la dose en millilitres (mL), vous pouvez consulter les tableaux de conversion ci-dessous :

Dose unique en grammes (à prendre deux fois chaque nuit)	**Dose unique en mL** (à prendre deux fois chaque nuit)
1,5 gramme	3 mL
2,25 grammes	4,5 mL
3 grammes	6 mL
3,75 grammes	7,5 mL
4,5 grammes	9 mL

Dose nocturne totale en grammes	**Dose nocturne totale en mL**
3 grammes	6 mL
4,5 grammes	9 mL

Dose nocturne totale en grammes	Dose nocturne totale en mL
6 grammes	12 mL
7,5 grammes	15 mL
9 grammes	18 mL

d. Tirez sur le piston jusqu'à ce que la solution monte dans la seringue et que le niveau de liquide soit aligné avec la marque correspondant à la dose prescrite (voir **Figure E**). Le médicament ne montera pas dans la seringue si vous ne tenez pas le flacon bien droit.

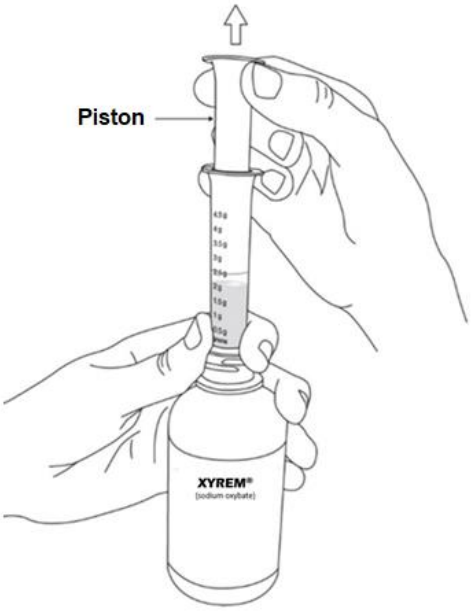


Figure E

Remarque : Si un espace d'air se forme entre le piston et le liquide lors de l'aspiration du médicament, alignez le **niveau de liquide** avec la marque correspondant à la dose prescrite (la **figure F** illustre comment prélever une dose de 2,25 g de XYREM).

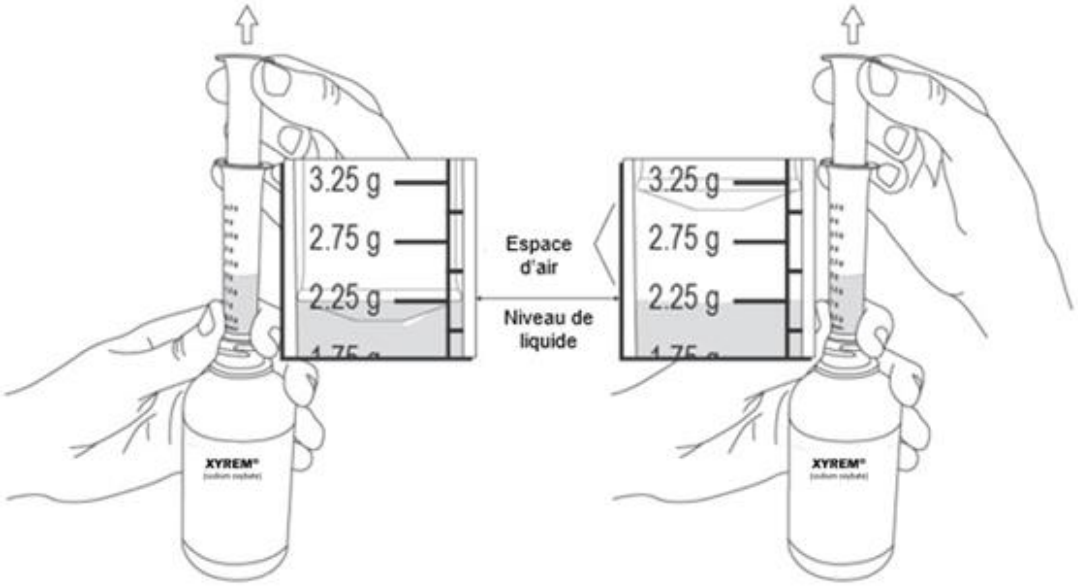


Figure F

e.Après avoir prélevé la première dose fractionnée, retirez la seringue de l'ouverture du flacon de XYREM.

f.Videz la seringue de médicament dans l'un des contenants **vides** fournis en appuyant à fond sur le piston (voir **Figure G**).

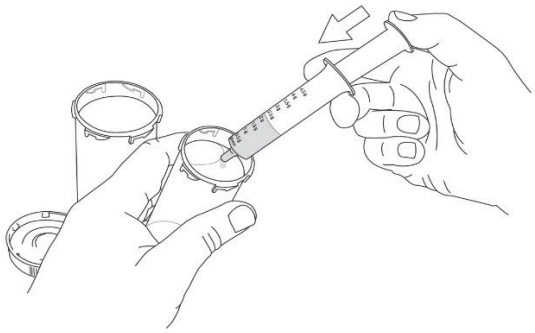


Figure G

g. Utilisez la tasse à mesurer pour verser environ un quart (¼) de tasse (environ 60 mL) d'eau dans le contenant de pharmacie avec la première dose de solution XYREM. **Ajoutez seulement de l'eau au contenant et non une quantité supplémentaire de XYREM.**

h. Remettez en place le couvercle à l'épreuve des enfants et tournez-le dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) jusqu'à ce qu'il s'enclenche et se verrouille (voir **Figure H**).

Figure H

Étape 3 : Préparation de la seconde dose de XYREM (avant le coucher)

a. Répétez l'**étape 2** en prélevant la quantité de médicament prescrite pour votre deuxième dose.
b. Videz la seringue dans le second contenant de pharmacie.
c. Ajoutez un quart (¼) de tasse (environ 60 mL) d'eau dans le contenant de pharmacie avec la seconde dose de solution XYREM. **Ajoutez seulement de l'eau au contenant et non une quantité supplémentaire de XYREM.**
d. Remettez en place le couvercle à l'épreuve des enfants et tournez-le dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) jusqu'à ce qu'il s'enclenche et se verrouille (voir **Figure H**).

Étape 4 : Rangement des doses préparées de XYREM et nettoyage de la seringue

a. Remettez le couvercle sur le flacon de XYREM et rangez le flacon et les deux doses préparées de XYREM dans un endroit sûr, verrouillé au besoin.
b. Gardez le flacon de XYREM et les deux doses préparées hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.
c. Rincez la seringue avec de l'eau et faites gicler le liquide dans le drain de l'évier en appuyant à fond sur le piston.

Étape 5 : Prise de la première dose de XYREM

a. Au coucher, avant de prendre la première dose de XYREM, mettez la deuxième dose dans un endroit sûr (verrouillé au besoin) près de votre lit. Vous devrez peut-être régler le réveil pour vous assurer de prendre votre seconde dose 2,5 à 4 heures plus tard.
b. Enlevez le couvercle du contenant de pharmacie en appuyant sur le couvercle tout en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche).
c. Buvez la première dose de XYREM au complet, en position assise sur le lit, refermez le contenant et couchez-vous immédiatement.

d. Vous devriez vous endormir rapidement. Certaines personnes s'endorment en 5 minutes et la plupart en 15 minutes. Certains patients mettent moins de temps à s'endormir, d'autres plus. Le temps d'endormissement peut varier d'une nuit à l'autre.

Étape 6 : Prise de la deuxième dose de XYREM

a. Lorsque vous vous réveillez 2,5 à 4 heures plus tard pour votre seconde dose, ouvrez le deuxième contenant de pharmacie en appuyant sur le couvercle tout en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche).
b. Si vous vous réveillez avant que l'alarme sonne et qu'il s'est écoulé au moins 2,5 heures depuis la première prise, éteignez l'alarme et prenez la deuxième dose de XYREM.
c. Buvez la dose au complet, en position assise sur le lit, refermez le contenant et recouchez-vous immédiatement.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de XYREM qui convient dans votre cas. La dose prescrite dépendra de votre état, de votre âge, de votre santé et des autres médicaments que vous prenez, le cas échéant.

Vous devrez décrire à votre professionnel de la santé votre réponse au traitement par XYREM et il pourrait choisir d'ajuster votre dose toutes les deux semaines. Ne modifiez jamais la dose de XYREM à moins que votre professionnel de la santé vous ait dit de le faire.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de XYREM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

En cas d'omission d'une dose, il faut sauter cette dose. Si vous oubliez la première dose de XYREM, il faut sauter cette dose et prendre la seconde dose au moment prévu. Ne prenez jamais deux doses de XYREM à la fois. Si vous prenez la première dose et omettez la seconde dose, sautez cette dose et attendez jusqu'au lendemain soir avant de reprendre XYREM.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XYREM?

Pendant votre utilisation de XYREM, vous pourriez présenter des effets secondaires autres que ceux figurant dans cette liste. Si c'est le cas, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires les plus courants :

- confusion
- étourdissements
- incontinence nocturne. Afin de prévenir l'incontinence, assurez-vous d'aller aux toilettes avant de prendre la première dose de XYREM.
- maux de tête
- mictions fréquentes
- nausées
- troubles du sommeil

- vomissements

Autres effets secondaires possibles de XYREM :

- acné
- acathisie (un trouble moteur qui rend difficile de ne pas bouger)
- anorexie (un trouble de l'alimentation caractérisé par un poids corporel peu élevé)
- blessures et chutes accidentelles
- bouche sèche
- crampes dans les jambes
- crise de panique
- déshydratation ou soif
- diminution du poids
- douleur ou faiblesse musculaires
- ecchymoses (bleus)
- frissons
- grossissement de l'abdomen
- hoquet
- infection, y compris une infection virale
- nervosité
- perte de cheveux
- perte de sensation complète ou partielle dans une partie du corps (hypoesthésie)
- rigidité du cou
- saignement en dehors du cycle menstruel
- sensation de gueule de bois
- symptômes grippaux
- transpiration accrue
- tremblements involontaires et rythmiques
- ulcérations ou lésions buccales

Effets d'un abus ou mésusage de XYREM (GHB)

Le GHB (gamma-hydroxybutyrate) présente un risque d'abus s'il est mal utilisé. Les personnes qui en abusent de manière répétée risquent d'acquérir une dépendance. Un usage excessif très fréquent et à fortes doses peut provoquer des symptômes de sevrage, notamment le besoin de continuer à prendre le produit, l'anxiété, la difficulté à dormir et les pensées anormales.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
COURANTS			
Changement du comportement ou de l'état mental : psychose, paranoïa, hallucinations, anxiété, irritabilité, hostilité, agressivité,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
agitation, troubles de la mémoire ou pensées anormales			
Crises convulsives : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables			✓
Dépression (tristesse persistante) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changement de l'appétit ou du poids, dévalorisation de soi, culpabilité, regret, détresse ou désespoir, évitement des situations sociales, de la famille et des rencontres ou activités avec les amis, baisse de la libido (pulsion sexuelle) ou pensées de mort ou de suicide		✓	
Dépression du système nerveux central (SNC) (ralentissement de l'activité du cerveau) : dépression respiratoire (respiration lente, superficielle ou faible), faible pression sanguine, somnolence, perte de conscience ou coma			✓
Hypertension artérielle (haute pression sanguine)		✓	
Problèmes oculaires : vision floue dans un œil ou les deux yeux ou tout changement de la vue	✓		
Problèmes de sommeil : rêves anormaux, cauchemars, somnambulisme, apnée du sommeil (brèves interruptions de la respiration pendant le sommeil), insomnie (difficulté à s'endormir et à rester endormi) ou comportement confus en soirée ou pendant la nuit		✓	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression sanguine, nausées et vomissements, urticaire, éruption, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓

Si un symptôme ou un effet secondaire non mentionné ici vous incommode ou s'aggrave au point de vous empêcher d'exécuter vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-santé/medeffet-canada.html) pour obtenir des renseignements sur le signalement en ligne, par la poste ou par télécopieur, ou
- en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez toujours XYREM à la température ambiante (15 à 30 °C) dans son flacon d'origine.
- Gardez le produit et vos doses nocturnes en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie (sous clé si nécessaire).
- Rapportez toute portion inutilisée à la pharmacie afin que le produit soit éliminé de façon adéquate. Ne jetez pas le produit dans le réseau d'évacuation domestique.

Pour en savoir davantage au sujet de XYREM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les présents renseignements pour le patient, en visitant le site Web de Santé Canada : (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) ou le site Web du fabricant www.jazzpharma.com, ou en téléphonant au programme de sécurité des patients au 1 866 599-7365.

Le présent dépliant a été rédigé par Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited.

Dernière révision : le 29 septembre 2022