

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

**<sup>c</sup>XYREM<sup>®</sup>**

**Solution orale d'oxybate de sodium**

**500 mg/mL**

**Dépresseur du SNC**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited  
5th Floor  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
IRL – Dublin 4

Date de révision :  
11 juin 2018

Distribué par : Innomar Strategies Inc.  
3470 Superior Court, Oakville, Ontario L6L 0C4  
Canada

Numéro de contrôle : 214884

## Table des matières

<b>PARTIE I: INFORMATION POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE .....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	25
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	26
ESSAIS CLINIQUES.....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	28
TOXICOLOGIE .....	29
RÉFÉRENCES .....	31
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT</b> .....	34

# XYREM®

oxybate de sodium

## PARTIE I: INFORMATION POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Liquide : 500 mg/mL	Eau, acide malique

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution orale Xyrem (oxybate de sodium) est indiquée pour le traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie.

Lors des essais cliniques de Xyrem, environ 80 % des patients ont continué à faire un usage concomitant de stimulants (voir l'encadré noir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Xyrem ne doit être prescrit que par des médecins qui répondent aux exigences suivantes :**

- i) détenir une 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 veiller à ce que le médicament soit utilisé de manière efficace et sécuritaire et pour limiter les risques d'usage à d'autres fins ou d'abus du médicament. Il repose essentiellement sur les éléments suivants :**

- i) Instauration d'un programme visant à renseigner les médecins, les pharmaciens et les patients au sujet des risques et des avantages de Xyrem, en leur donnant notamment l'information essentielle pour utiliser, entreposer et manipuler ce médicament en toute sécurité.**
- ii) Création d'un programme de distribution restreinte de Xyrem par l'entremise d'un grossiste distributeur unique qui expédiera le médicament directement aux pharmacies auxquelles des patients auront présenté une ordonnance initiale légitime.**

- iii) Exécution de la prescription initiale uniquement après que le médecin prescripteur, le pharmacien et le patient auront reçu et lu la documentation accompagnant le produit.
- iv) Tenue d'un registre des médecins, pharmaciens et patients ayant reçu une formation dans le cadre du Programme à succès Xyrem (Xyrem Success Program).

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

Les médecins peuvent obtenir de plus amples renseignements sur le Programme à succès Xyrem (Xyrem Success Program) en appelant sans frais le numéro suivant : 1-866-5XYREM5 (1-866-599-7365).

#### **Gériatrie (> 65 ans)**

La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'a pas été étudiée chez les patients de plus de 65 ans. (Voir *Populations particulières* sous **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

#### **Pédiatrie (<18 ans)**

La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans. (Voir *Populations particulières* sous **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

### **CONTRE-INDICATIONS**

Xyrem est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'oxybate de sodium ou à l'un des composants du produit.

L'utilisation de Xyrem (oxybate de sodium) en association avec des sédatifs hypnotiques ou de l'alcool est contre-indiquée.

Xyrem est également contre-indiqué chez les patients souffrant d'un déficit en semialdéhyde succinique déshydrogénase, maladie rare découlant d'une erreur innée du métabolisme et variablement caractérisée par une déficience mentale, de l'hypotonie et de l'ataxie.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

**MISE EN GARDE : Dépresseur du système nerveux central  
présentant des risques d'abus. Ne pas utiliser en association avec de l'alcool ou d'autres  
dépresseurs du SNC.**

L'oxybate de sodium est du gamma-hydroxybutyrate (GHB), une substance dont l'abus a été associé à des effets indésirables graves sur le système nerveux central (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.**

**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.).**

**En vertu du Programme à succès Xyrem (Xyrem Success Program), les médecins prescripteurs et les pharmaciens obtiennent le médicament par l'entremise d'un grossiste unique, qui leur fera également parvenir une documentation sur le produit (1-866-5XYREM5 (1-866-599-7365)). Les médecins sont tenus de lire cette documentation avant de prescrire le médicament. Par ailleurs, les patients doivent recevoir leur propre documentation et attester qu'ils ont lu et compris son contenu.**

**Le Programme à succès Xyrem (Xyrem Success Program) comprend des recommandations à l'intention des patients et des informations visant à réduire les risques d'usage accidentel par d'autres personnes. Les médecins sont invités à voir les patients tous les trois mois pendant la durée du traitement et à signaler tout effet indésirable grave au fabricant.**

**L'usage de Xyrem est approuvé uniquement pour le traitement des cataplexies chez les patients atteints de narcolepsie.**

Xyrem (oxybate de sodium) doit uniquement être pris au coucher. Pendant six heures au moins après l'ingestion, les patients doivent s'abstenir d'entreprendre une activité dangereuse qui exige une vigilance mentale ou une coordination motrice parfaite, comme l'utilisation d'une machine, la conduite d'un véhicule ou le pilotage d'un avion. Les patients qui prennent Xyrem ou tout autre médicament de traitement du sommeil pour la première fois 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 a encore sur eux un effet qui perdure le lendemain.

**L'usage concomitant d'alcool (éthanol) peut conduire à une potentialisation des effets déprimeurs de l'oxybate de sodium sur le SNC. Par conséquent, les patients doivent être avertis des risques que comporte la prise de toute boisson alcoolisée avec de l'oxybate de sodium (voir CONTRE-INDICATIONS).**

**L'utilisation d'oxybate de sodium en association avec des sédatifs hypnotiques ou de tout autre produit déprimeur du SNC est contre-indiquée, y compris les anti-épileptiques aux propriétés sédatives.**

#### **Dépression du système nerveux central/dépression respiratoire**

L'oxybate de sodium est un déprimeur du SNC susceptible de perturber la pulsion respiratoire, notamment chez les patients dont la fonction respiratoire est déjà altérée. Des cas de dépression

respiratoire mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés en situation de surdosage (voir **SURDOSAGE**).

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 les antipsychotiques sédatifs, les médicaments antiépileptiques sédatifs, les anesthésiques généraux, les relaxants musculaires ou les dépresseurs du SNC illicites, pourrait entraîner un accroissement du risque de dépression respiratoire, d'hypotension, de sédation profonde, de syncope et de décès. De plus, des cas de coma et d'augmentation des concentrations de GHB ont été observés en clinique après l'administration concomitante d'oxybate de sodium et de topiramate.

S'il est nécessaire d'utiliser ces dépresseurs du SNC en concomitance 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.

Lors des essais cliniques, deux sujets ont présenté une dépression profonde du SNC. Une volontaire en bonne 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 sans réaction sur le sol le 170<sup>e</sup> jour 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.

On a évalué les effets de dépression respiratoire produits par Xyrem aux doses recommandées chez 21 patients narcoleptiques. Aucune modification proportionnelle à la dose de la saturation en oxygène n'a été démontrée dans l'ensemble du groupe. L'un des sujets souffrait d'une grave maladie pulmonaire concomitante, 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 arrêté le traitement en raison d'une hausse perçue du nombre d'apnées lors des essais cliniques. La prudence est de mise quand on prescrit Xyrem à des patients dont la fonction respiratoire est altérée. Les médecins prescripteurs doivent savoir que des apnées du sommeil ont été signalées avec une forte incidence, pouvant atteindre 50 %, dans certaines cohortes de patients atteints de narcolepsie.

### **Confusion/Effets neuropsychiatriques indésirables**

Au cours des essais cliniques, 7 % des patients prenant de l'oxybate de sodium ont présenté une confusion et moins de 1 % ont suspendu le 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 adaptée doit être envisagée sur une base individuelle.

D'autres manifestations neuropsychiatriques signalées dans le cadre d'essais cliniques et de l'utilisation depuis l'homologation telles que psychose, paranoïa, hallucinations, anxiété, irritabilité, hostilité, agressivité et agitation peuvent survenir. 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 comportement suicidaire**

Lors des essais cliniques, 6 % des patients prenant de l'oxybate de sodium ont présenté des symptômes de dépression. Aucun ajustement du traitement n'a été nécessaire dans la plupart des cas. Trois patients (< 1%) ont abandonné pour ce motif. 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 un antécédent de trouble psychiatrique dépressif (groupe de 448 sujets). Dans l'un des cas de suicide, le patient a ingéré plusieurs médicaments, dont de l'oxybate de sodium. Le produit n'était pas en cause dans l'autre cas de suicide, tandis qu'il était la seule substance ingérée dans la tentative de suicide. Un quatrième patient, sans antécédent de dépression, a commis une tentative de suicide en prenant une surdose de médicament qui n'était pas de l'oxybate de sodium.

La survenue d'une dépression lors de la prise de Xyrem nécessite une évaluation minutieuse et immédiate. Chez les patients ayant un antécédent dépressif ou suicidaire, il faudra surveiller particulièrement, et avec attention, l'apparition de symptômes dépressifs au cours du traitement. L'utilisation de Xyrem n'est pas recommandée chez les patients atteints de dépression majeure.

## **Général**

### 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 % un épisode unique d'incontinence fécale nocturne. Moins de 1 % des patients ont arrêté le traitement pour ce motif. 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 arrêté le traitement pour ce motif.

En cas d'incontinence urinaire ou fécale pendant un traitement par Xyrem, le médecin prescripteur doit poursuivre les investigations afin d'éliminer 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 soit associée aux convulsions chez les patients traités par Xyrem.

### 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 rapportés chez 7 % des 448 patients recevant de l'oxybate de sodium dans le cadre d'essais cliniques, moins de 1 % ayant arrêté le traitement pour ce motif. Lors d'essais contrôlés d'une durée maximale de quatre semaines, l'incidence du somnambulisme était de 1 % chez les patients recevant un placebo comme 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 pouvant aller jusqu'à 16 années. Moins de 1 % des patients ont arrêté le traitement pour ce motif. Cinq cas de blessure grave ou de risque de blessure ont été associés au somnambulisme lors d'un essai clinique d'exposition à l'oxybate de sodium d'une durée de 16 ans, dont chute, brûlure des vêtements en essayant de fumer, tentative d'ingestion de dissolvant à ongles et 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 adaptée doit être envisagée.

### Apport de sodium

Chaque mL de solution orale Xyrem (oxybate de sodium) renferme 91 mg de sodium (voir le tableau 1 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 tel que ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive, d'hypertension artérielle ou d'une altération de la fonction rénale.

**Tableau 1 : Apport de sodium par dose nocturne totale de Xyrem**

<b>Dose nocturne totale (g)</b>	<b>Dose nocturne totale (mL)</b>	<b>Teneur en sodium/dose totale nocturne (mg)</b>
3	6	546
4,5	9	819
6	12	1 092
7,5	15	1 365
9	18	1 638

### **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 de la prise de produit 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 investigations cliniques, mais deux patients se sont plaints d'anxiété et un sujet a indiqué 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 souffrant 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. Le développement d'une tolérance n'a pas été démontré lors d'études cliniques ouvertes de longue durée ( $\geq 6$  mois). Quelques cas de symptômes de tolérance ont été rapportés 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 donnent à penser qu'il pourrait exister une tolérance croisée à l'alcool. En raison des cas d'utilisation illicite et d'abus de GHB, les médecins doivent rechercher avec soin des antécédents d'abus médicaux et suivre ces patients avec attention, en relevant tout signe d'usage impropre ou d'abus d'oxybate de sodium (augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration, comportement toxicotrope, etc.). Ils doivent étayer le diagnostic et l'indication de Xyrem, en étant attentifs à la toxicophilie et à la simulation de cataplexies.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

#### Insuffisance hépatique

La demi-vie d'élimination et l'exposition systémique à l'oxybate de sodium sont accrues chez les patients présentant une dysfonction hépatique (voir *Populations particulières et états pathologiques* sous **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). La dose initiale doit être réduite de moitié chez ces patients et les effets de chaque augmentation posologique doivent être surveillés avec soin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Psychiatrique**

#### Risque de dépendance

Xyrem (oxybate de sodium ou gamma-hydroxybutyrate (GHB)) est une substance contrôlée, classée sous l'annexe III de la loi fédérale.

#### Abus

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 rapportés. L'oxybate de sodium est une substance psychoactive qui produit une grande variété d'effets pharmacologiques. Il s'agit d'un agent sédatif hypnotique qui, chez l'homme, affecte le système nerveux central en fonction de la dose et de la concentration. L'effet est rapide, ce qui accroît les risques d'abus ou d'usage impropre. 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 et involontaire (victime d'agression).

L'abus de GHB 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 à 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

## **Rénale**

### Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients présentant une atteinte rénale. Moins de 5 % de l'oxybate de sodium étant excrété par les reins, il ne devrait pas être nécessaire d'ajuster la posologie chez ces patients. Il convient en revanche de tenir compte de l'apport sodé associé à l'administration d'oxybate de sodium.

### *Populations particulières*

#### **Grossesse**

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence lors d'études sur la reproduction chez le rat, à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg (soit à peu près l'équivalent de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, en mg/m<sup>2</sup>), et chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande, à des doses allant jusqu'à 1 200 mg/kg (soit à peu près trois fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, en mg/m<sup>2</sup>). Lors d'une étude au cours de laquelle les rates ont reçu de l'oxybate de sodium à partir du sixième jour de gestation et jusqu'au vingt et unième jour suivant la mise bas, de légères augmentations de la mortalité postnatale et réduction de la prise de poids ont été observées chez les petits et les mères à une dose de 1 000 mg/kg; le médicament n'a eu aucun effet sur les autres paramètres de développement.

Il n'existe pas d'étude appropriée et soigneusement contrôlée chez les femmes enceintes. Les essais sur la reproduction animale ne permettant pas toujours de prévoir la réponse chez l'homme, ce médicament ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si cela s'avère clairement nécessaire.

#### Obstétrique

Aucune étude n'a été réalisée sur le travail ou l'accouchement. Une forme injectable d'oxybate de sodium a été utilisée en anesthésie obstétrique; les nouveau-nés présentaient des valeurs cardiovasculaires et respiratoires stables mais étaient très somnolents, ce qui a entraîné une légère baisse de l'indice d'Apgar. La fréquence des contractions utérines a diminué 20 minutes après l'injection. Le transfert placentaire est rapide mais les taux d'oxybate de sodium dans la veine ombilicale n'excédaient pas 25 % des concentrations maternelles. Aucune trace d'oxybate de sodium n'a été décelée dans le sang du nouveau-né 30 minutes après l'accouchement. Les courbes d'élimination de l'oxybate de sodium étaient similaires chez un enfant de deux ans et chez un patient de 15 ans. On ne connaît pas les effets subséquents de l'oxybate de sodium sur la croissance, le développement et la maturation chez l'homme. Par conséquent, l'utilisation de Xyrem en obstétrique n'est pas recommandée, sauf si cela s'avère clairement nécessaire.

#### **Allaitement**

L'oxybate de sodium est excrété dans le lait maternel. La prudence est de mise quand il s'agit de prescrire Xyrem à des femmes qui allaitent.

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

Les effets de l'oxybate de sodium sur le début de la croissance, le développement et la maturation des enfants ne sont pas connus. Par conséquent, l'utilisation de Xyrem chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée, sauf si cela s'avère clairement nécessaire.

### **Gériatrie (> 65 ans)**

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, et de la présence d'autres maladies ou des médicaments pris en concomitance. Il faut donc surveiller avec attention chez les sujets âgés l'apparition d'une déficience de la fonction motrice ou cognitive lors de la prise de Xyrem.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Il n'est pas nécessaire de procéder à des essais de laboratoire pour suivre la réaction des patients ou les effets indésirables résultant de l'administration de Xyrem.

### **Renseignements à donner au patient**

La section exposant les informations destinées au patient explique comment utiliser Xyrem sans risque et de manière convenable et comment éviter une utilisation accidentelle ou un abus du médicament par d'autres personnes. Les médecins et les pharmaciens doivent exposer en détail aux patients le traitement proposé avant d'entreprendre celui-ci, y compris la méthode de préparation des doses. Les patients doivent confirmer avoir lu et compris la documentation qui accompagne le produit. En outre, ils doivent être encouragés à lire la notice qui décrit la bonne façon d'utiliser Xyrem. Les médecins doivent inviter les patients à être suivis tous les trois mois pendant le traitement et leur préciser qu'il sera tenu compte de tout effet indésirable dont ils pourraient souffrir.

Plus précisément, le patient doit recevoir les renseignements suivants :

- Le traitement par Xyrem comprend deux prises nocturnes, la première au coucher, la deuxième 2,5 à 4 heures plus tard.
- Xyrem étant rapidement absorbé, il ne faut prendre le médicament qu'au moment du coucher et éviter de se lever après l'absorption de la dose.
- 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 la première et de la deuxième dose.
- Xyrem ne doit pas être pris en association avec de l'alcool ou d'autres agents sédatifs hypnotiques.
- La nourriture réduit fortement la biodisponibilité de l'oxybate de sodium. L'efficacité et l'innocuité de Xyrem pour un patient donné peuvent varier si le produit est pris à jeun ou après avoir mangé. Les patients doivent le savoir et prendre la première dose deux heures au moins après leur dernier repas de la journée.

- Xyrem peut produire des effets secondaires, dont des maux de tête, des étourdissements et des nausées. Les patients doivent également être informés des risques d'énurésie et de somnambulisme.
- Xyrem est une substance contrôlée. Il est illégal de vendre, distribuer ou donner ce médicament à quiconque et de l'utiliser à d'autres fins que celles pour lesquelles il a été prescrit.

Pour de plus amples informations, voir **RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Des essais cliniques d'exposition à l'oxybate de sodium ont été effectués auprès de 448 patients atteints de narcolepsie. Les effets indésirables les 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 %, affection pseudo-grippale 9 %, blessure accidentelle 9 %, diarrhée 8 %, incontinence urinaire 8 %, vomissements 8 %, rhinite 8 %, asthénie 8 %, sinusite 7 %, nervosité 7 %, douleur dorsale 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, dont l'oxybate de sodium dans l'un des cas.

Au cours des essais, 13 % des patients ont mis fin au traitement à cause des effets indésirables, les plus fréquents (>1 %) étant 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) ont abandonné en raison d'un effet indésirable, contre 1 % des sujets ayant reçu un placebo (n=79). Les motifs les plus fréquents d'arrêt du traitement par les patients ayant reçu de l'oxybate de sodium 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 d'un patient.

### **Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés*

*d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Incidence des effets indésirables lors d'essais cliniques contrôlés

Le tableau 2 présente les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des essais cliniques contrôlés comportant l'administration d'oxybate de sodium.

**Tableau 2 : Effets indésirables les plus courants lors d'essais cliniques contrôlés**

<b>Effet indésirable Terminologie COSTART</b>	<b>Placebo (n=79)</b>	<b>Oxybate de sodium (n=147)</b>
Étourdissements	3 %	23 %
Céphalées	15 %	20 %
Nausées	5 %	16 %
Somnolence	9 %	12 %
Douleur (sans précision)	4 %	12 %
Troubles 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 3 montre l'incidence des effets indésirables apparus au cours de l'étude 1 (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). Seuls figurent les effets qui sont survenus à deux épisodes au moins dans le groupe considéré ayant reçu de l'oxybate de sodium et qui ont présenté, dans au moins un groupe posologique, une incidence plus élevée que dans le groupe avec placebo.

**Tableau 3 : Incidence (%) des effets indésirables lors de l'étude 1**

<b>Système ou appareil Terminologie COSTART</b>	<b>Placebo (n=34)</b>	<b>Dose d'oxybate de sodium</b>		
		<b>3 g (n=34)</b>	<b>6 g (n=33)</b>	<b>9 g (n=35)</b>
<b><i>Organisme entier</i></b>				
Asthénie	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	0 (0 %)
Affection pseudo-grippale	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 %)

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)
Douleur	2 (6 %)	3 (9 %)	4 (12 %)	7 (20 %)
<b>Appareil digestif</b>				
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 %)
<b>Appareil locomoteur</b>				
Myasthénie	0 (0 %)	2 (6 %)	1 (3 %)	0 (0 %)
<b>Système nerveux</b>				
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 %)
Troubles du sommeil	1 (3 %)	2 (6 %)	4 (12 %)	5 (14 %)
Somnolence	4 (12 %)	5 (15 %)	4 (12 %)	5 (14 %)
Pensées anormales	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
<b>Peau</b>				
Transpiration profuse	0 (0 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	4 (11 %)
<b>Organes sensoriels</b>				
Amblyopie	1 (3 %)	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Acouphènes	0 (0 %)	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Appareil génito-urinaire</b>				
Dysménorrhée	1 (3 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (6 %)
Incontinence urinaire	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	5 (14 %)

#### Autres effets indésirables observés au cours de l'ensemble des essais cliniques

Au cours des essais cliniques, on a administré de l'oxybate de sodium à 448 patients narcoleptiques et à 125 sujets volontaires en bonne santé. Au total, 150 patients ont reçu la dose maximale recommandée, soit 9 g/nuit, et 223 patients ont pris de l'oxybate de sodium pendant au moins une année. Afin d'établir la fréquence des réactions indésirables, on a regroupé les données sur l'ensemble des sujets auxquels on a administré de l'oxybate de sodium, indépendamment de la dose. Tous les effets indésirables rapportés par au moins deux personnes figurent dans cette liste, à l'exception de ceux qui sont déjà signalés sur l'étiquetage, qui ont été décrits en termes trop généraux pour être utiles ou qui ont peu de chance d'avoir été produits par

le médicament. Les effets énumérés ne sont pas nécessairement associés au traitement par l'oxybate de sodium.

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

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, polycythémie.

Métabolisme et nutrition : > 1 % : augmentation de la teneur en phosphatase alcaline, œdème, hypercholestérolémie, hypocalcémie, gain pondéral; 1 % - 0,1 % : bilirubinémie, augmentation de la teneur en créatinine, déshydratation, hyperglycémie, hypernatrémie, hyperuricémie, augmentation de la teneur en transaminases SGOT et SGPT, soif.

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

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

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

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

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

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

### **Effets indésirables au médicament identifiés après la mise en marché**

En plus des effets indésirables rapportés lors des études cliniques énumérés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été signalés depuis l'homologation de Xyrem (sodium oxybate) solution orale. 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 avec précision ni déterminer s'il y a une relation causale avec l'exposition au médicament. Les effets indésirables ayant été rapportés après la commercialisation du médicament comprenaient 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 fatigue, l'hypersensibilité, la nycturie, l'œdème de Quincke, la perte de poids, les problèmes de mémoire, la rétention d'eau et la vision brouillée.

#### États-Unis

Entre le mois de juillet 2002 et le 30 septembre 2004, Xyrem a été prescrit à 5 869 patients. Sur ce total, 853 ont abandonné le traitement pour des motifs divers. Dans le tableau 4 figurent les effets indésirables les plus fréquemment signalés ( $\geq 20$  occurrences) au cours de la période visée. Ils correspondent à ceux répertoriés lors des essais cliniques.

**Tableau 4 : Récapitulatif des effets indésirables fréquemment signalés après la commercialisation du produit**

<b>Catégorie système/organe, Terminologie MedDRA</b>	<b>Occurrence</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Nausées	76
Vomissements	40
<b>Troubles généraux et état du point d'administration</b>	
Sensation d'état anormal	27
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Céphalées	40
Étourdissements	28
Somnolence	33
Tremblements	22
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Confusion/désorientation	47
Insomnie	43
Dépression	22
Anxiété	21
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	
Énurésie/incontinence	30

Un programme d'évaluation des effets indésirables signalés après la commercialisation (PMEP) a été mis au point aux États-Unis en vue de recueillir des données sur 1 000 autres patients ayant pris du Xyrem. On a demandé aux patients s'ils avaient été incommodés par les effets suivants : vomissements, incontinence, somnambulisme, confusion et convulsions. Un total de 695 réponses avait été reçu le 30 septembre 2004. Aucun effet indésirable n'était signalé dans 467 d'entre elles. Dans les autres cas, l'occurrence était la suivante : vomissements (17/695), incontinence (24/695), somnambulisme (9/695), confusion (28/695) et convulsions (1/695).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Des études ont été réalisées selon les règles chez des adultes en santé afin d'évaluer les interactions éventuelles de l'oxybate de sodium avec trois médicaments fréquemment prescrits aux patients atteints de narcolepsie, soit le tartrate de zolpidem, le chlorhydrate de protriptyline et le modafinil. D'autres études d'interaction médicamenteuses ont été réalisées chez des adultes en santé (18 - 50 ans) avec l'oxybate de sodium et le divalproex de sodium, le diclofénac et l'ibuprofène.



Des études *in vitro* sur des microsomes de foie humain en pool ont révélé que l'oxybate de sodium n'inhibe pas de manière notable l'activité des iso-enzymes humaines CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A jusqu'à une concentration de 3 mM (378 µg/ml), taux nettement supérieur à ceux atteints avec les doses thérapeutiques.

Dans les modèles animaux, la combinaison d'oxybate de sodium et d'un autre dépresseur a généralement produit des effets dépresseurs centraux plus importants que l'une ou l'autre des substances prises séparément. Chez l'animal, l'administration concomitante d'oxybate de sodium et de benzodiazépines, de barbituriques ou d'éthanol allonge la durée du sommeil. Chez les primates, les taux sanguins d'oxybate de sodium étaient élevés dans le cas d'un prétraitement à la phénytoïne et réduits dans le cas d'une combinaison avec de la L-dopa, de l'éthosuximide et de la triméthadione.

### **Interactions médicament-médicament**

Des études d'interactions médicamenteuses ont été effectuées chez des adultes sains avec l'oxybate de sodium, le chlorhydrate de protriptyline, le tartrate de zolpidem, le modafinil, le divalproex de sodium, le diclofénac et l'ibuprofène.

#### Chlorhydrate de protriptyline, tartrate de zolpidem, modafinil

La combinaison de l'oxybate de sodium avec le chlorhydrate de protriptyline, le tartrate de zolpidem ou le modafinil n'a pas révélé d'interaction pharmacocinétique significative pour l'oxybate de sodium ou les 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 avec d'autres dépresseurs du SNC, incluant l'alcool (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **Mises en garde et précautions importantes**).

#### Divalproex de sodium

L'administration concomitante de Xyrem (6 g par jour en 2 doses égales de 3 g à 4 heures d'intervalle) et de divalproex de sodium (acide valproïque, 1 250 mg par jour) a augmenté d'environ 25 %, comme le montre l'AUC (ratio d'écart de 0.8 à 1.7 pour l'AUC), l'exposition systémique moyenne à l'oxybate de sodium, tandis que les C<sub>max</sub> étaient comparables. L'administration concomitante de ces deux médicaments ne semble pas avoir modifié la pharmacocinétique de l'acide valproïque. Un plus grand déficit lors de certains tests sur l'attention et la mémoire à court terme a été observé avec l'administration concomitante de ces deux médicaments qu'avec chacun de ces médicaments administrés seuls. Une réduction initiale d'au moins 20 % de la dose nocturne de Xyrem est recommandée si le divalproex de sodium est prescrit à des patients qui prennent déjà du Xyrem. (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Il est conseillé aux médecins prescripteurs de surveiller de près la réponse du patient et d'ajuster la dose si le divalproex de sodium est utilisé en concomitance avec Xyrem.

#### Diclofénac

L'administration concomitante de Xyrem (6 g par jour en 2 doses égales de 3 g administrées à 4 heures d'intervalle) et de diclofénac (dose de 50 mg 2 fois par jour) n'a pas révélé de différences significatives au niveau de l'exposition systémique à l'oxybate de sodium.

L'administration concomitante de ces deux médicaments ne semble pas avoir modifié la pharmacocinétique du diclofénac.

### Ibuprofène

L'administration concomitante de Xyrem (6 g par jour en 2 doses égales de 3 g administrées à 4 heures d'intervalle) et d'ibuprofène (dose de 800 mg 4 fois par jour, également administré à 4 heures d'intervalle) a entraîné une exposition systémique comparable à celle l'oxybate de sodium seul, comme le montre les valeurs de Cmax et de l'AUC. L'administration concomitante de ces deux médicaments ne semble pas avoir modifié la pharmacocinétique de l'ibuprofène.

### **Interactions médicament-aliment**

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 s'est traduite par un retard d'absorption (le Tmax moyen est passé de 0,75 à 2 heures) ainsi que par une baisse du taux plasmatique de pointe (Cmax) de 58 % en moyenne et de l'exposition systémique (AUC) de 37 %.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**Xyrem ne doit être prescrit que par des médecins qui satisfont les exigences suivantes :**

**i) détenir une 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 veiller à ce que le médicament soit utilisé de manière efficace et sécuritaire et pour limiter les risques d'usage à d'autres fins ou d'abus du médicament. Il repose essentiellement sur les éléments suivants :**

- i) Instauration d'un programme visant à renseigner les médecins, les pharmaciens et les patients au sujet des risques et des avantages de Xyrem, en leur donnant notamment l'information essentielle pour utiliser, entreposer et manipuler ce médicament en toute sécurité.**
- ii) Création d'un programme de distribution restreinte de Xyrem par l'entremise d'un grossiste distributeur unique qui expédiera le médicament directement aux pharmacies auxquelles des patients auront présenté une ordonnance initiale légitime.**
- iii) Exécution de la prescription initiale uniquement après que le médecin prescripteur, le pharmacien et le patient auront reçu et lu la documentation accompagnant le produit.**
- iv) Tenue d'un registre des médecins, pharmaciens et patients ayant reçu une formation dans le cadre du Programme à succès Xyrem (Xyrem Success Program).**

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

Les médecins peuvent obtenir de plus amples renseignements sur le Programme à succès Xyrem (Xyrem Success Program) en appelant sans frais le numéro suivant : 1-866-5XYREM5 (1-866-599-7365).

### Posologie recommandée et modification posologique

La posologie de Xyrem (oxybate de sodium) 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; 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 l'efficacité 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 les résultats des données d'expérience clinique ci-dessous).

Xyrem est une solution orale d'oxybate de sodium dont la concentration est de 500 mg/ml. Le tableau 5 ci-après présente la conversion g/ml des doses nocturnes totales de Xyrem.

**Tableau 5 : Échelle de conversion, doses nocturnes totales**

Dose nocturne totale (g)	Dose nocturne totale (ml)	Dose unique (deux prises par nuit) (g)	Dose unique (deux prises 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

La nourriture réduisant fortement la biodisponibilité de l'oxybate de sodium, le patient devrait prendre son repas deux heures au moins avant la première prise de Xyrem, au coucher. Il est préférable de faire varier le moins possible le délai entre le traitement et le repas.

### Données d'expérience clinique

Lors de l'étude 3, 117 patients narcoleptiques ont entrepris un traitement ouvert à l'oxybate de sodium à raison de 6 g/nuit (deux prises de 3 g), avec ajustement de la posologie entre 3 et 9 g/nuit afin d'obtenir des résultats cliniques optimaux. Le niveau maximal d'efficacité anticataplectique a été atteint huit à dix semaines plus tard. Ce résultat a été maintenu tout le reste du

traitement en général sans augmentation de la dose (U.S. Xyrem Multicenter Study Group 2003). La poursuite du traitement et un ajustement adéquat de la posologie sont déterminants pour obtenir les résultats cliniques recherchés. Les doses ont été maintenues entre 6 et 9 g/nuît chez environ 77 % (90/117) des patients.

Lors de l'étude ouverte 4, la prise d'oxybate de sodium a été ajoutée aux traitements déjà prodigués à 185 patients narcoleptiques. On a commencé par une dose de 4,5 g/nuît (deux prises de 2,25 g), qui a été augmentée par paliers de 1,5 g sur une période de deux semaines en vue d'optimiser les résultats. On a ensuite réduit les doses d'antidépresseurs. Plus précisément, 72 % (31/43) des sujets prenant des antidépresseurs tricycliques et 53 % (19/36) des sujets prenant des inhibiteurs de recaptage de la sérotonine pour lutter contre les crises de cataplexie ont diminué ou abandonné la prise de ces substances. En général, les doses d'oxybate de sodium n'ont pas été changées, la posologie n'ayant dû être augmentée que pour neuf de ces patients après l'arrêt des traitements antérieurs.

#### 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 **Populations particulières et états pathologiques** sous **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **Hépatique/biliaire/pancréatique** sous **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Par conséquent, la dose initiale doit être réduite de moitié et toute augmentation posologique doit être ajustée en surveillant avec soin l'apparition d'effets indésirables.

#### Ajustement de la dose avec administration concomitante de divalproex de sodium

Des interactions pharmacocinétique ou pharmacodynamique ont été observées lorsque Xyrem est administré en concomitance avec du divalproex de sodium. Pour les patients déjà stabilisés à l'aide de Xyrem, il est recommandé que l'addition de divalproex de sodium soit accompagnée d'une réduction initiale d'au moins 20 % de la dose nocturne de Xyrem. Lors de l'instauration d'un traitement par Xyrem chez les patients qui prennent déjà du divalproex de sodium, il est recommandé de leur prescrire une dose initiale plus faible de Xyrem. Les médecins prescripteurs devraient surveiller la réponse du patient et ajuster la dose en conséquence. (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Administration**

#### Préparation et administration

Il convient de préparer les deux doses de Xyrem avant le coucher. Chaque dose doit être diluée dans 60 ml (2 onces) d'eau environ, ou dans une quantité suffisante pour remplir les trois quarts des godets doseurs fournis, et doit être recouverte du bouchon sécurité-enfant. 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'administration de la première dose et être placée près du lit. Le patient doit s'allonger et rester couché après l'ingestion de chaque dose.

Chaque flacon de Xyrem est fourni avec un bouchon sécurité-enfant et deux godets doseurs dotés

de bouchons sécurité-enfant.

Voir la description complète donnée dans la section **RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**.

## **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. La co-ingestion d'autres médicaments et d'alcool est courante et peut influencer 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 avec d'autres phénomènes de surdosage ou 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 montré divers niveaux d'altération de conscience, pouvant passer rapidement d'un état confusionnel, agité et agressif avec ataxie au coma. Des vomissements (même dans un état de conscience altérée), une transpiration profuse, des céphalées et une déficience psychomotrice peuvent être observés. Aucun changement de l'état de la pupille n'a été décrit pour aider au diagnostic; le réflexe pupillaire demeure intact. Des problèmes de vision trouble ont été signalés. Aux fortes doses, le coma peut être plus profond. Des myoclonies et des crises tonico-cloniques ont été rapportées. La respiration peut être normale ou être 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 l'état inconscient et l'hypotonie musculaire mais les réflexes tendineux restent inchangés.

Deux surdosages avec la solution orale Xyrem (oxybate de sodium) ont été signalés lors des essais cliniques. Dans le premier cas, une dose estimée à 150 g, soit plus de quinze fois la posologie 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.

### **Traitement recommandé**

Un traitement symptomatique et un soutien doivent être prodigués sans tarder. Un lavage gastrique peut être envisagé si l'on pense que plusieurs substances ont été ingérées. Des vomissements étant susceptibles de se produire en état de conscience altérée, il peut être recommandé de mettre le patient dans une position appropriée (décubitus latéral gauche) ou de protéger les voies aériennes par intubation. Malgré l'absence de réflexe pharyngé en coma profond, les patients inconscients peuvent être agressifs au moment de l'intubation et une séquence d'induction rapide (sans usage de sédatifs) doit être envisagée. Il faut suivre de près les signes vitaux et l'état de conscience. La bradycardie associée au surdosage de GHB a bien réagi à l'injection intraveineuse d'atropine. La disparition des effets dépressifs centraux de l'oxybate de sodium ne peut être attendue de l'administration de naloxone et de flumazénil. Le recours à une

hémodialyse et à d'autres formes d'épurations extracorporelles n'a pas été étudié en cas de surdosage de GHB. Cependant, en raison du métabolisme rapide de l'oxybate de sodium, ces mesures ne sont pas justifiées.

Comme dans tous les cas de surdosage de médicaments, il faut envisager la possibilité que plusieurs substances aient été ingérées. Le médecin est invité à faire des prélèvements d'urine et de sang afin de procéder à un dépistage toxicologique courant 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.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le mécanisme par lequel l'oxybate de sodium, également appelé gamma-hydroxybutyrate (GHB), a un effet anti-cataplectique n'est pas connu. Le GHB est un dépresseur du système nerveux central (SNC) qui entraîne une sédation proportionnelle à la dose et une anesthésie. C'est aussi un composé endogène présent dans l'ensemble de l'organisme dont on ignore largement la fonction hors du SNC. Le GHB endogène semble répondre aux conditions fixées pour être considéré comme un neurotransmetteur ou un neuromodulateur.

### **Pharmacodynamique**

La réponse pharmacodynamique au dosage d'oxybate de sodium (4,5 à 9 g/nuit), sur le plan de l'architecture du sommeil, a été étudiée chez 21 patients souffrant 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 de 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 sur l'échelle d'Epworth (Epworth Sleepiness Score) a également été relevée.

### **Pharmacocinétique**

L'absorption de l'oxybate de sodium est rapide mais incomplète après une 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 n'est pas 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.

## **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 de pointe (premier et deuxième pic) 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 temps moyen nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques de pointe (T<sub>max</sub>) a varié de 0,5 à 1,25 heure lors de huit études pharmacocinétiques. La hausse des taux d'oxybate de sodium dans le plasma a été proportionnellement plus grande que l'augmentation de la dose à la suite d'une 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 s'est traduite par un retard d'absorption (le T<sub>max</sub> moyen est passé de 0,75 à 2 heures) ainsi que par une baisse du taux plasmatique de pointe (C<sub>max</sub>) de 58 % en moyenne et de l'exposition systémique (AUC) de 37 %.

## **Distribution**

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

## **Métabolisme**

Les études chez l'animal montrent que le métabolisme est la principale voie d'élimination de l'oxybate de sodium, qui forme du dioxyde de carbone et de l'eau via le cycle tricarboxylique (Krebs) et, secondairement, par bêta-oxydation. La voie principale fait intervenir une enzyme cytosolique liée au NADP<sup>+</sup>, 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 mitochondriale oxydoréductase, une transhydrogénase, catalyse également la transformation de l'oxybate de sodium en semialdéhyde succinique en présence d'alpha-cétoglutarate. Une autre voie comprend la bêta-oxydation, via le 3,4-dihydroxybutyrate, pour former du dioxyde de carbone et de l'eau. Aucun métabolite actif n'a été mis en évidence.

## **Excrétion**

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

## ***Populations particulières et états pathologiques***

**Pédiatrie :** La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans.

**Gériatrie :** La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'a pas été étudiée chez les patients de plus de 65 ans.

**Sexe :** Lors d'une étude réalisée sur un groupe de 36 adultes volontaires en bonne santé comportant autant d'hommes que de femmes, aucune différence liée au sexe n'a été décelée dans la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium après l'administration par voie orale d'une dose unique de 4,5 g.

La base de données était composée à 58 % de femmes. Aucune différence marquée liée au sexe n'a été décelée quant à l'innocuité ou l'efficacité de Xyrem. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était globalement plus élevé chez les femmes (80 %) que chez les hommes (69 %). L'incidence de manifestations indésirables graves et les arrêts de traitement pour ce motif étaient similaires chez les deux sexes.

**Race :** Le nombre de patients n'appartenant pas à la race caucasienne était trop faible pour pouvoir évaluer les effets de l'origine raciale sur la pharmacocinétique, l'innocuité ou l'efficacité du produit. Plus de 90 % des sujets ayant participé aux essais cliniques étaient de race caucasienne.

**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 cirrhotiques, dont la moitié ne souffraient pas d'ascite (classe A de Child) et la moitié en souffraient (classe C de Child), à celle observée chez huit sujets adultes en bonne santé, après administration d'une dose orale unique de 25 mg/kg. L'AUC était deux fois plus importante chez les patients cirrhotiques, la clairance orale apparente passant de 9,1 ml/min/kg chez les adultes sains 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 d'élimination était nettement plus longue chez les patients de classe C et de classe A que chez les sujets témoins ( $t_{1/2}$  moyen de 59 et 32 minutes, comparativement à 22 minutes). Il est donc préférable, par mesure de précaution, de réduire de moitié la dose initiale de Xyrem prescrite aux patients présentant une insuffisance hépatique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**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 souffrant d'insuffisance rénale; aucun effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'est attendu. Il convient cependant de tenir compte de l'apport sodé associé à l'administration d'oxybate de sodium chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Entreposer à une température de 15 à 30 °C.

Après dilution, la préparation doit être utilisée dans les 24 heures afin de limiter le développement bactérien et la contamination.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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



**Il convient de prendre toutes les précautions voulues pour tenir ce médicament hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

La solution orale Xyrem (oxybate de sodium) renferme 500 mg d'oxybate de sodium par millilitre d'eau purifiée USP, neutralisée à un pH de 7,5 au moyen d'acide malique.

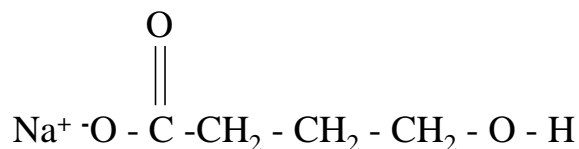
Xyrem (oxybate de sodium) est une solution orale transparente à légèrement opalescente. Le médicament est commercialisé dans un emballage en carton inviolable qui renferme un flacon de Xyrem, un adaptateur à pression (PIBA), un distributeur gradué pour voie orale de 10 mL (seringue en plastique) et une notice. Chaque flacon ovale ambré en polyéthylène téréphtalate (PET) contient 180 mL de solution orale Xyrem à une concentration de 500 mg/mL, avec un bouchon sécurité-enfant. C'est le pharmacien qui place l'adaptateur PIBA sur le flacon avant de le remettre au patient accompagné de deux godets doseurs de 90 mL munis de bouchons sécurité-enfant.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom usuel : oxybate de sodium  
Nom chimique : sodium 4-hydroxybutyrate  
Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NaO<sub>3</sub>

Masse moléculaire : 126,09 grammes/mole

Description : poudre cristalline dont la couleur varie du blanc au blanc cassé

Solubilité : 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)

### ESSAIS CLINIQUES

#### Aspects démographiques de l'étude et conception de l'essai

L'efficacité anti-cataplectique 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 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 souffrant de 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 suspendu 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 souffert d'au moins cinq crises de cataplexie par semaine avant tout traitement anti-cataplectique. 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 6**  
**Résumé des résultats des essais cliniques montrant**  
**l'efficacité de l'oxybate de sodium**

Étude/ Posologie Groupe g/nuit (n)	Valeurs de départ	Variation de la médiane par rapport aux valeurs de départ	Valeur p par rapport au placebo
<b>CRISES DE CATAPLEXIE</b>			
Étude 1			
(valeur médiane des 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			
(valeur médiane des 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. L'effet était limité à 3 g/nuit. 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 une telle posologie.

Les résultats de deux essais cliniques ouverts (études 3 et 4) procurent d'autres renseignements sur la posologie de l'oxybate de sodium (voir **Essais cliniques, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Études sur les animaux**

On ne connaît pas avec précision le mode d'action de l'oxybate de sodium en dépit des nombreuses études pharmacologiques réalisées. Le gamma-hydroxybutyrate (GHB) provoque une sédation proportionnelle à la dose et une anesthésie chez les animaux de laboratoire. Il est actif lorsqu'il est administré par voie orale, intraveineuse ou injection intrapéritonéale. Le sommeil produit par le GHB a généralement été évalué sur le plan du comportement animal, à savoir la perte du réflexe de redressement. Cette capacité a été démontrée chez un certain nombre de rongeurs et d'autres espèces. Les concentrations cérébrales de GHB associées à la perte du réflexe de redressement après une administration systémique sont de 500 à 1 000 fois plus grandes que les taux endogènes. L'action du GHB est rapide et brève, selon la dose et la voie d'administration.

Le GHB endogène satisfait les critères d'un neuromodulateur ou d'un neurotransmetteur dans le système nerveux central. C'est un élément pharmacologique unique qui agit comme un neuromodulateur, mais de façon différente de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ou de ses composés. Le GHB se lie de façon sélective et réversible, et avec une grande affinité, à deux sites récepteurs distincts, dont la distribution hétérogène dans le système nerveux central diffère de celle des récepteurs GABA. L'activation des récepteurs GHB entraîne l'altération des systèmes messagers secondaires, notamment l'élévation des taux de cGMP, le renouvellement de l'inositol phosphate et la synthèse du monoxyde d'azote.

Le GHB peut moduler l'activité du GABA de même que celle d'autres acides aminés (glutamate, glycine) dans le cerveau en modifiant le taux ou la libération de ces substances. Il influence également le système dopaminergique. Les doses de GHB qui provoquent la perte du réflexe de redressement peuvent également accroître les taux de dopamine dans le cerveau. Bien que le GHB ne semble pas jouer un rôle direct dans la synthèse ou la dégradation de la dopamine, il peut influencer sur la décharge de neurones dopaminergiques, la libération de dopamine et l'expression des récepteurs D1 et D2. Par ailleurs, les effets des récepteurs GHB sur les peptides opioïdes endogènes ont été mis en évidence. L'influence semble moindre sur les systèmes sérotonergiques, noradrénergiques et cholinergiques.

Les études réalisées sur les rongeurs et les primates n'ont pas révélé d'effets semblables à ceux de substances stimulantes ou dépressives faisant l'objet d'abus, comme les benzodiazépines, les barbituriques, l'héroïne, la morphine, la cocaïne, la d-amphétamine, la phencyclidine et le LSD. Il existe plusieurs points communs avec l'éthanol, sur une gamme posologique réduite, et une certaine tolérance croisée à l'éthanol a été signalée. Les études d'auto-administration d'oxybate de sodium chez le singe n'ont pas mis en évidence de forts effets de renforcement mais certaines études sur les rongeurs ont établi de faibles propriétés de ce type.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë du GHB, administré principalement par voie parentérale, a été étudiée chez la souris, le rat, le lapin et le chien. La DL50 chez le rat, associée à une dépression respiratoire, varie de 1 700 mg/kg (injection intrapéritonéale) à 9 990 mg/kg (voie orale).

### **Toxicité à long terme**

Une étude de 90 jours sur les rats n'a pas mis en évidence d'effets toxicologiques attribuables à l'oxybate de sodium lorsqu'il est administré à raison de 350 mg/kg/jour (2,7 fois la posologie quotidienne maximale recommandée chez l'homme). À forte dose, soit 1 000 mg/kg/jour, le traitement entraîne notamment une hypoactivité et une prostration transitoires, ainsi qu'une diminution du poids corporel, du gain pondéral et de la consommation d'aliments. Aucun changement histopathologique n'a été décelé dans quelque tissu que ce soit.

L'administration de GHB par voie orale pendant vingt-six semaines à des rats a entraîné une hypoactivité, une perte de poids et une diminution de la consommation alimentaire, à la dose élevée de 1 000 mg/kg/jour. On n'a pas décelé de changement dans les autres paramètres (pathologie clinique, poids des organes, pathologie microscopique). La dose sans effet était de 350 mg/kg/jour (2,7 fois la posologie humaine maximale).

Dans l'étude de 90 jours sur des chiens, les vomissements ont été considérés comme l'effet limitant la posologie. Lorsqu'on administrait 350 mg/kg/jour, les vomissements étaient peu fréquents et cette dose a été jugée comme le niveau sans effet nocif observé (NOAEL). L'examen histopathologique des tissus a révélé l'atrophie des glandes salivaires mandibulaires et des glandes sous-muqueuses de l'œsophage chez les animaux ayant reçu une dose de 600 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude de 52 semaines sur des chiens, on a administré des doses initiales de 150, 350 et 600 mg/kg/jour; cependant, à la trente-deuxième semaine on a fait passer la dose maximale à 900 mg/kg/jour. Des signes cliniques (vomissements, selles molles, tremblements, amaigrissement, hypoactivité, ataxie, salivation, prostration) ont été observés à des doses de 350 et 600/900 mg/kg/jour. Chez les animaux qui ont reçu la plus forte dose, on a observé une perte de poids corporel et une diminution du gain pondéral. Le seul autre effet observé était l'atrophie des glandes salivaires mandibulaires et des glandes sous-muqueuses de l'œsophage chez les chiens qui avaient reçu 350 et 600 mg/kg/jour. On n'a signalé aucun écart entre les animaux mâles et femelles, ni aucun changement attribuable à des doses répétées. Dans cette étude, le niveau sans effet était de 150 mg/kg/jour (1,2 fois la posologie humaine maximale).

### **Carcinogénèse**

Des études de cancérogénicité ont été effectuées sur des rats et des souris auxquels on a administré par voie orale de la gamma-butyrolactone, composé qui est métabolisé en oxybate de sodium *in vivo*; elles n'ont pas mis en évidence de pouvoir carcinogène. Dans ces études, on a obtenu des concentrations plasmatiques (AUC) d'oxybate de sodium équivalant à environ la moitié (chez les souris, mâles et femelles, et chez les rates) et le dixième (rats mâles) de celles relevées chez l'homme après administration de la dose quotidienne maximale recommandée d'oxybate de sodium.

Dans une étude de cancérogénicité d'une durée de deux ans effectuée sur des rats et entreprise par le promoteur, on a comparé des doses orales quotidiennes (administrées par gavage) d'oxybate de sodium de 0, 200, 500 et 1 000 mg/kg. En raison de la diminution du taux de survie des rats mâles qui avaient reçu 1 000 mg/kg/jour pendant la deuxième moitié de la deuxième année, on a cessé d'administrer la substance testée à compter de la quatre-vingt-troisième semaine de l'étude. On n'a pas décelé de changement dans le poids des organes ni d'altérations pathologiques, macroscopiques ou microscopiques, liées à la substance administrée. Aucun effet oncogénique n'a été observé.

### **Mutagenèse**

Trois études sur la mutagénicité de l'oxybate de sodium ont donné des résultats négatifs : le test d'Ames, l'épreuve in vitro de détection d'aberrations chromosomiques et l'épreuve in vivo du micronoyau effectuée sur des rats.

### **Toxicité pour la fonction reproductrice**

Une étude de fertilité (segment I) a été réalisée sur des rats auxquels on a administré des doses de 150, 350 et 1 000 mg/kg/jour pendant 28 jours (mâles) et 14 jours (femelles) avant l'accouplement. Les femelles ont été traitées jusqu'au septième jour de gestation. Cette étude n'a pas mis en évidence d'effets sur la capacité reproductrice globale.

D'après les études de tératologie effectuées (segment II), l'oxybate de sodium n'a pas d'effet tératogène. On n'a observé aucun effet toxique sur le développement de rats et de lapins après l'administration de doses allant respectivement jusqu'à 1 000 et 1 200 mg/kg/jour.

Dans une étude sur les effets périnataux et postnatals (segment III), on a administré de l'oxybate de sodium à des rates gravides à raison de 150, 350 et 1 000 mg/kg/jour, du sixième jour de gestation jusqu'au vingtième jour de lactation. L'administration de cette substance n'a pas eu d'impact sur la grossesse, le site de nidation ni le taux de naissances vivantes, quelle que soit la dose. La mortalité postnatale a augmenté chez les animaux qui avaient reçu 1 000 mg/kg/jour, et les animaux survivants ont présenté un plus faible taux de croissance. L'évaluation du comportement et du développement après le sevrage, y compris la fertilité, n'a pas montré d'effets attribuables au médicament. Dans cette étude, la dose sans effet était de 350 mg/kg/jour.

## RÉFÉRENCES

1. Amira SA, Johnson TS, Logowitz NB. Diagnosis of narcolepsy using the multiple sleep latency test: Analysis of current laboratory criteria. *Sleep* 1985; 8:325-331.
2. Bessman SP, Fishbein WN. Gamma hydroxybutyrate - a new metabolite in brain. *FASEB Journal* 1963; 22:334.
3. Bliwise DL, Benkert RE, Ingham RH. Factors associated with nightly variability in sleep-disordered breathing in the elderly. *Chest* 1991; 100:973-976.
4. Boiko SS, Lyubimov BI, Ostrovskaya RU, Yavorsky AN. Effects of exercise on the toxicological characteristics of sodium hydroxybutyrate. *Farmakol Toksikol* 1980; 43:714-717.
5. Borgen L, Lane E, Lai A. Xyrem (sodium oxybate). A study of dose proportionality in healthy human subjects. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:1053.
6. Borgen LA, Lane E, Lai A. Xyrem (sodium oxybate): Pharmacokinetic interactions with Provigil® (modafinil) in healthy human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:17.
7. Borgen LA, Morrison D, Lai A. The effect of omeprazole on the bioavailability of sodium oxybate. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 75:P21.
8. Borgen LA, Okerholm R, Lai A. Pharmacokinetic interactions of zolpidem and protriptyline with sodium oxybate oral solution in healthy human subjects. *Sleep* 2001; 24(Suppl 1):A98-A99.
9. Borgen LA, Okerholm R, Morrison D, Lai A. Influence of gender and food on the pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:59-65.
10. Borgen LA, Okerholm RA, Scharf MB. The pharmacokinetics of sodium oxybate following acute and chronic administration to narcoleptic patients. *Clin Pharmacol* 2004; 44:253-257.
11. Broughton R, Mamelak M. Gamma-hydroxybutyrate in the treatment of narcolepsy: A preliminary report, in Guilleminault C, Dement WC, Passouant P (eds): *Advances in Sleep Research*. New York, Spectrum, 1976, vol. 3, 659-667.
12. Chin RL, Sporer KA, Cullison B, *et coll*. Clinical course of  $\gamma$ -hydroxybutyrate overdose. *Ann Emerg Med* 1998; 31:716-722.
13. Craig KC, Gomez HF, McManus JL, Bonia TC. Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: A case report and literature review. *J Emerg Med* 2000; 18:65-70.
14. Dyer JE, Roth B, Hyma B. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med* 2001; 37:147-153.

15. Entholzner E, Mielke L, Pichlmeier R, *et coll.* EEG changes during sedation with gamma-hydroxybutyric acid (GHB). *Anaesthesist* 1995; 44:345-350.
16. Ferrara SD, Tedeshehi L, Frison G, *et coll.* Effect of moderate or severe liver dysfunction on the pharmacokinetics of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:305-310.
17. Gobaille S, Hechler V, Andriamampandry C, *et coll.*  $\gamma$ -hydroxybutyrate modulates synthesis and extracellular concentration of  $\gamma$ -aminobutyric acid in discrete rat brain regions in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; 290:303-309.
18. Goswami M. The influence of clinical symptoms on quality of life in patients with narcolepsy. *Neurology* 1998; 50:S31-S36.
19. Guilleminault C, Heinzer R, Mignot E, Black J. Investigations into the neurologic basis of narcolepsy. *Neurology* 1998; 50:S8-S15.
20. Hayduk R, Mitler MM. Sodium oxybate therapy improves the quality of life of narcolepsy patients. *Sleep* 2001; 23:A326.
21. Hishikawa Y, Shimizu T. Physiology of REM sleep, cataplexy, and sleep paralysis. *Adv Neurol* 1995; 67:245-271.
22. Hublin C. Narcolepsy. Current drug treatment options. *CNS Drugs* 1996; 5:426-436
23. Imperato A, Dazzi L, Carta G, *et coll.* Rapid increase in basal acetylcholine release in the hippocampus of freely moving rats induced by withdrawal from long-term ethanol intoxication. *Brain Research* 1998; 784:347-350.
24. Kaufman EE, Nelson T. An overview of  $\gamma$ -hydroxybutyrate catabolism: the role of the cytosolic NADP<sup>+</sup>-dependent oxidoreductase EC 1.1.1.19 and of a mitochondrial hydroxyacid-oxoacid transhydrogenase in the initial, rate-limiting step in this pathway. *Neurochem Res* 1991; 16:965-974.
25. Laborit H. Sodium 4-hydroxybutyrate. *Int J Neuropharm* 1964; 3:433-452.
26. Lapierre O, Montplaisir J, Lamarre M, Bedard MA. The effect of gamma-hydroxybutyrate on nocturnal and diurnal sleep of normal subjects: Further considerations on REM sleep-triggered mechanisms. *Sleep* 1990; 13:24-30.
27. Maitre M, Andriamampandry C, Kemmel V, *et coll.* Gamma-hydroxybutyric acid as a signaling molecule in brain. *Alcohol* 2000; 20:277-283.
28. Mamelak M, Caruso VJ, Stewart K. Narcolepsy: A family study. *Biol Psychiatry* 1979; 14:821-834.
29. Mamelak M, Black J, Montplaisir J, Ristanovic R. A pilot study on the effects of sodium oxybate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. *Sleep* 2004; 27:1327-1334.



30. Mandel P, Maitre M, Vayer P, Hechler V. Function of  $\gamma$ -hydroxybutyrate: a putative neurotransmitter. *Biochem Soc Trans* 1987; 15:215-217.
31. McCabe ER, Layne EC, Sayler DF, *et coll.* Synergy of ethanol and a natural soporific gamma hydroxybutyrate. *Science* 1971; 171:404-406.
32. Mendelson WB. Use of the sleep laboratory in suspected sleep apnea syndrome: is one night enough? *Cleve Clin J Med* 1994; 61: 299-303.
33. Palatini P, Tedeshi L, Frison G, *et coll.* Dose-dependant absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45:353-356.
34. Palatini P, Ferrara SD. Pharmacokinetics of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. *Alcologia* 1996; 8:185-191.
35. Schmidt C, Gobaille S, Hechler H, *et coll.* Anti-sedative and anti-cataleptic properties of NCS-382, a  $\gamma$ -hydroxybutyrate receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology* 1991; 203:393-397.
36. Snead OC III. Gamma hydroxybutyrate in the monkey. II. Effect of chronic oral anticonvulsant drugs. *Neurology* 1978; 28:643-648.
37. Tunnick G. Significance of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid in the brain. *Gen Pharmacol* 1992; 23:1027-1034.
38. U.S. Xyrem Multicenter Study Group. A 12-month, open-label, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2003; 1:31-35.
39. U.S. Xyrem Multicenter Study Group. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002; 25:42-49.
40. U.S. Xyrem Multicenter Study Group. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. *Sleep Medicine* 2004; 5:119-123.
41. U.S. Xyrem Multicenter Study Group. The abrupt cessation of therapeutically administered sodium oxybate (GHB) does not cause withdrawal symptoms. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41:131-135.
42. Vayer P, Mandel P, Maitre M. Gamma-hydroxybutyrate, a possible neurotransmitter. *Life Sci* 1987; 41:1547-1557.
43. Ware JE Jr, Kosinski M, Bayliss MS, *et coll.* Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the medial outcomes study. *Med Care* 1995; 33:AS264-AS278.
44. Xyrem International Study Group. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Medicine* 6 2005; 415-421.

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

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

### Xyrem® (ZlE-rem)

#### Solution orale (oxybate de sodium) à 500 mg/mL

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Xyrem** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne vous dira pas tout au sujet de ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Xyrem**.

#### **Il est essentiel que vous lisiez et suiviez attentivement toutes les instructions avant de commencer le traitement.**

Veuillez relire la notice chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, car nous pourrions avoir apporté certains changements. Ces informations ne remplacent nullement les entretiens avec votre médecin ou pharmacien au sujet de votre état de santé ou de votre traitement. Votre médecin doit vous indiquer comment utiliser Xyrem de manière efficace et en toute sécurité. En cas de doute, n'hésitez pas à consulter votre médecin ou pharmacien. Ne jetez pas cette notice ni toute autre documentation sur Xyrem qui vous a été remise car vous pourriez en avoir besoin plus tard.

#### **Quelles sont les choses les plus importantes à savoir concernant Xyrem?**

- Le Programme à succès Xyrem (Xyrem Success Program), élaboré par le fabricant de Xyrem, comprend des recommandations destinées aux médecins et pharmaciens afin que les patients sachent comment utiliser Xyrem sans risque et de manière convenable. Ceux-ci vous transmettront par le biais du programme une documentation et s'assureront que vous avez lu et compris son contenu. Pendant le traitement, vous devrez rencontrer votre médecin tous les trois mois et lui signaler les effets indésirables dont vous pourriez souffrir.
- Xyrem ne peut être obtenu que sur ordonnance. Il s'agit d'une substance contrôlée par la loi fédérale, c'est-à-dire qu'il est illégal de vendre, distribuer ou donner ce médicament à quiconque et de l'utiliser à d'autres fins que celles pour lesquelles il a été prescrit.
- Xyrem doit absolument être tenu hors de la portée des enfants.
- Comme l'endormissement peut être rapide, Xyrem ne doit être pris qu'au coucher, une fois dans le lit. Vous ne devez pas conduire de véhicule, utiliser de machinerie lourde ou entreprendre d'activité exigeant une vigilance particulière pendant au moins 6 heures après la prise de Xyrem, tant que vous ne savez pas si l'effet de somnolence perdure le lendemain.
- L'ingrédient actif de Xyrem est le gamma-hydroxybutyrate (GHB), une substance connue pour ses risques d'abus (usage impropre). Tout abus peut provoquer de graves problèmes médicaux (difficulté à respirer, convulsions, perte de connaissance, coma, décès) et entraîner une dépendance, un état de manque et de graves symptômes de sevrage.

#### **Pourquoi Xyrem est-il utilisé?**

Xyrem est un médicament utilisé pour réduire le nombre de crises de cataplexie (faiblesse ou paralysie des muscles) chez les patients narcoleptiques.

#### **Comment Xyrem agit-il?**

Le mécanisme par lequel l'oxybate de sodium, également appelé gamma-hydroxybutyrate (GHB), a un effet anticataplectique qui n'est pas connu.

### **Quels sont les ingrédients de Xyrem ?**

Ingrédient médicamenteux : oxybate de sodium.

Ingrédients non médicamenteux : Eau purifiée et acide malique.

### **Xyrem est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Solution orale contenant 500 mg/mL d'oxybate de sodium.

### **Ne prenez pas Xyrem si:**

- vous prenez des somnifères ou des sédatifs (médicaments provoquant la somnolence).
- vous souffrez d'une maladie rare appelée déficit en semialdéhyde succinique déshydrogénase.
- vous êtes allergique à Xyrem ou à l'un de ses ingrédients.

Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant la durée de votre traitement par Xyrem.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Xyrem, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- vous avez déjà souffert de dépression. En effet, Xyrem pourrait augmenter les symptômes dépressifs.
- vous avez des problèmes de foie, car il pourrait être nécessaire d'ajuster les doses.
- vous souffrez d'apnée du sommeil, de ronflements, de problèmes respiratoires ou pulmonaires. Il y aurait dans ce cas plus de chances que vous ayez de sérieux effets secondaires.
- vous suivez un régime sans sel ou souffrez d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque. Xyrem contient une concentration élevée de sodium (sel) et pourrait ne pas vous convenir.
- vous êtes enceinte, envisagez de le devenir ou allaitez. Xyrem qui peut se retrouver dans le lait maternel pourrait nuire au bébé.

Veillez indiquer à votre médecin ou pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, obtenus sur ordonnance ou en vente libre, ou des produits de santé naturels.

### **Mises en garde à connaître :**

Vous ne devez consommer ni alcool ni sédatif. L'alcool et certains médicaments peuvent augmenter les risques d'effets secondaires graves, tels que de la difficulté à respirer, de l'endormissement extrême, une baisse de pression sanguine, ou la perte de conscience.

Vous ne devez pas conduire de véhicule, utiliser de machinerie lourde ou entreprendre d'activité exigeant une vigilance particulière pendant au moins 6 heures après la prise de Xyrem. Si vous prenez Xyrem pour la première fois, soyez extrêmement prudent en réalisant ce genre d'activité le lendemain.

Vous devez rester au lit après avoir pris la première et la deuxième dose de Xyrem. Vous ne devez pas prendre la deuxième dose tant que 2,5 à 4 heures ne se sont pas écoulées depuis la première dose. Xyrem peut provoquer un endormissement rapide. L'endormissement en position debout ou en se levant du lit a entraîné des chutes et des blessures dont les conséquences ont, dans certains cas, nécessité une hospitalisation.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.**

### Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Xyrem :

- l'alcool ou d'autres sédatifs hypnotiques.
- les antiépileptiques comme le divalproex de sodium (acide valproïque) et le topiramate.

### Comment prendre Xyrem :

- Suivez exactement les instructions données par votre médecin.
- Vous et votre médecin discuterez de votre réponse au traitement, y compris les effets secondaires que vous pourriez ressentir, et votre médecin pourrait ajuster votre dose en conséquence. **Ne modifiez jamais la dose de Xyrem vous-même.**
- Prenez deux doses de Xyrem chaque soir. Prenez la première au coucher et la deuxième 2,5 à 4 heures plus tard. Vous aurez peut-être besoin de régler le réveil pour être sûr de prendre la deuxième dose.
- Vous devez préparer les deux doses avant de les prendre. Vous devez mélanger chaque dose prescrite avec 60 mL (2 onces) d'eau. Voir la section « Comment préparer et prendre les doses de nuit de Xyrem » pour les détails.
- La nourriture diminue la quantité de Xyrem absorbée par votre organisme. Assurez-vous de prendre votre dernier repas au moins 2 heures avant le coucher.
- Xyrem a un effet sédatif et peut vous rendre somnolent. Restez au lit après avoir pris la première et la deuxième dose de Xyrem.

### Dose habituelle :

- La dose de départ est habituellement 4.5 grammes au total par nuit, divisés en deux doses égales de 2,25 grammes chacune.
- Selon votre état, votre médecin pourrait augmenter ou diminuer la dose aux deux semaines.
- La dose habituelle est de 6 à 9 grammes au total par nuit.
- Vous devriez voir une amélioration dans les premières semaines du traitement par Xyrem. Il peut être nécessaire d'attendre jusqu'à 8 à 10 semaines pour ressentir tous les bénéfices de Xyrem.

### Comment préparer et prendre les doses de nuit de Xyrem

**ATTENTION : Conservez toujours le produit hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**

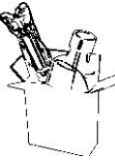


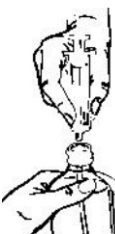
La boîte de Xyrem contient :


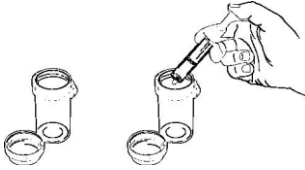



- Un flacon de médicament
- Un feuillet d'information sur le produit
- 2 godets doseurs avec bouchons sécurité-enfant

1 dispositif de mesure de liquide (seringue à usage oral) Le dispositif de mesure de liquide est une seringue à usage oral graduée seulement en grammes. Dans le cas où vous devriez mesurer la dose en millilitres, consultez le tableau de conversion ci-dessous :

Dose individuelle en grammes (à prendre 2 fois par nuit)	Dose individuelle en mL (à prendre 2 fois par nuit)
1.5 grammes	3 mL
2.25 grammes	4.5 mL
3 grammes	6 mL
3.75 grammes	7.5 mL
4.5 grammes	9 mL

<b>Dose totale par nuit en grammes</b>	<b>Dose totale par nuit en mL</b>
3 grammes	6 mL
4.5 grammes	9 mL
6 grammes	12 mL
7.5 grammes	15 mL
9 grammes	18 mL

<p><b>Étape 1</b> Sortez le flacon de Xyrem et la seringue graduée de la boîte (voir la figure 1).</p>	 <p>Figure 1</p>
<p><b>Étape 2</b> Retirez la seringue de l'emballage (voir la figure 2).</p>	 <p>Figure 2</p>
<p><b>Étape 3</b> Enlevez le bouchon du flacon en appuyant dessus et en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche) (voir la figure 3). Une fois le bouchon enlevé, placez le flacon en position verticale sur la table.</p>	 <p>Figure 3</p>
<p><b>Étape 4</b> Tenez le flacon bien droit, puis insérez l'extrémité de la seringue dans l'ouverture centrale située sur le dessus du flacon et appuyez fermement (voir la figure 4).</p>	 <p>Figure 4</p>

<p><b>Étape 5</b></p> <p>Tenez le flacon et la seringue d'une main, de l'autre main tirez le piston vers le haut jusqu'à la dose prescrite.</p> <p><b>Remarques :</b></p> <p>Xyrem est un liquide et votre ordonnance individuelle est indiquée en grammes (g) de Xyrem. Sélectionnez sur la seringue la quantité prescrite en grammes (g) de Xyrem.</p> <p>Le médicament ne s'écoulera pas dans la seringue si le flacon n'est pas placé en position verticale (voir la figure 5).</p>	 <p>Figure 5</p>
<p><b>Étape 6</b></p> <p>Retirez la seringue de l'ouverture centrale du flacon. Versez le médicament dans l'un des godets doseurs fournis en appuyant sur le piston. Ajoutez ensuite environ 60 ml ou 2 onces (oz) d'eau (ou assez pour remplir le ¾ du godet doseur). Répétez l'opération pour la deuxième dose (voir la figure 6).</p>	 <p>Figure 6</p>
<p><b>Étape 6 (suite)</b></p> <p><b>Préparez les deux doses avant le coucher.</b> Placez les bouchons fournis sur les godets doseurs, puis tournez les bouchons dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre et qu'ils soient verrouillés en position de protection à l'épreuve des enfants (voir la figure 7).</p> <p>Refermez le flacon de Xyrem et rangez-le dans un endroit sûr (verrouillé le cas échéant) hors de la portée des enfants. Rincez la seringue à l'eau.</p>	 <p>Figure 7</p>
<p><b>Étape 7</b></p> <p>Avant le coucher, placez votre deuxième dose dans un endroit sûr (verrouillé le cas échéant) près de votre lit. Vous pourriez devoir régler votre réveil pour prendre votre deuxième dose entre deux heures et demie et quatre heures après votre première dose.</p> <p>Enlevez le bouchon à l'épreuve des enfants du premier godet doseur en appuyant et en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche) (voir la figure 8).</p> <p>Buvez la première dose au complet assis dans le lit, refermez le godet, puis couchez-vous immédiatement (voir la figure 9).</p>	 <p>Figure 8</p>  <p>Figure 9</p>
<p><b>Étape 8</b></p> <p>Lorsque vous vous réveillez entre 2,5 à 4 heures plus tard, enlevez le bouchon du deuxième godet doseur. Buvez la deuxième dose au complet, assis dans le lit, refermez le deuxième godet, puis recouchez-vous.</p>	

**Surdosage :**

- Pour le traitement d'une surdose, veuillez contacter votre Centre antipoison régional.
- Si vous avez pris plus de Xyrem que la dose prescrite ou si vous en avez pris par accident, appelez un médecin.

Si vous croyez avoir pris trop de Xyrem, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre la deuxième dose de Xyrem, sautez cette dose et attendez la nuit suivante. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Xyrem?**

En prenant Xyrem, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique «**Mises en garde à connaître**».

- Les effets secondaires les plus courants sont les maux de tête, les nausées, les étourdissements, les troubles du sommeil, la confusion, les vomissements et les mictions fréquentes. Certains patients pourraient présenter de l'incontinence nocturne (de manière irrégulière). Afin de prévenir l'incontinence, assurez-vous d'aller aux toilettes avant de prendre la première dose de Xyrem.

Xyrem peut provoquer d'autres effets secondaires. Pour toute question à ce sujet, consultez votre médecin ou pharmacien.

**Effets d'un usage abusif (impropre) 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 peuvent développer une dépendance. Un usage excessif très fréquent et à fortes doses peut provoquer des symptômes de sevrage, dont le besoin de continuer de prendre le produit, l'anxiété, la difficulté de dormir et une façon anormale de penser.

<b>Effets secondaires graves, et mesure à prendre</b>			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b><u>COURANT</u></b> Augmente la somnolence pendant la journée	✓		
<b><u>PEU COURANT</u></b> Confusion		✓	
Agressivité		✓	
Somnambulisme : marcher pendant son sommeil			✓
Dépression			✓

Crise convulsive			✓
Pensées anormales			✓
Problèmes respiratoires			✓
Apnée du sommeil : cesser de respirer pendant son sommeil			✓
<b><u>FRÉQUENCE INCONNUE</u></b>			
Hallucination : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles			✓
Pensées ou actions suicidaires			✓
Réactions allergiques : zones sur la peau rouge, enflées et qui démangent, enflure de la figure, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, rash ou démangeaisons intenses			✓

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais au 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 - 30 °C) dans son flacon d'origine et rangez-le dans un endroit sûr (sous clé si nécessaire), hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie. Rapportez toute partie inutilisée à la pharmacie afin qu'elle soit éliminée de façon adéquate. Ne la jetez pas dans le réseau d'évacuation domestique.

**Mettez toujours vos doses de Xyrem pour la nuit en sécurité, hors de la portée des enfants.**

Conservez toujours le produit hors de la vue et de la portée des enfants.

#### **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 renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada, <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>; ou en téléphonant au 1-866-599-7365



Le présent dépliant a été rédigé par Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

Dernière révision : 11 juin 2018